

SERIE RT
Revisión de temas

*¡Tu mejor aliado
de estudio!*

FARMACOLOGÍA

booksmedicos.org

6.ª EDICIÓN

**Gary C. Rosenfeld
David S. Loose**

- ✓ Formato conciso que destaca los temas de examen más frecuentes
- ✓ Más de 280 preguntas que ayudan a retener y dominar conceptos
- ✓ Recursos en línea que brindan mayor flexibilidad de estudio



Wolters Kluwer
Health

thePoint
Incluye banco
interactivo de
preguntas y
galería de figuras
A COLOR

Farmacología

6.^a EDICIÓN

Gary C. Rosenfeld, PhD

Professor

Department of Integrated Biology and Pharmacology and

Graduate School of Biomedical Sciences

University of Texas Medical School at Houston

Houston, Texas

Assistant Dean for Education Programs

David S. Loose, PhD

Associate Professor

Department of Integrated Biology and Pharmacology and

Graduate School of Biomedical Sciences

University of Texas Medical School at Houston

Houston, Texas

booksmedicos.org



Wolters Kluwer

Health

Philadelphia • Baltimore • New York • London

Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Av. Carrilet, 3, 6ª. planta – Edificio D
Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
e-mail: lwespanol@wolterskluwer.com

Traducción:

Dr. Felix García Roig
Universidad Nacional Autónoma de México

Revisión científica:

Dra. María Dolores Ramírez González
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para un uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos la consulta con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270). Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2015 Wolters Kluwer Health, S.A.

ISBN edición en español: 978-84-16004-68-3

Depósito legal: M-22270-2014

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Board Review Series. Pharmacology, 6th edition*, de Gary C. Rosenfeld y David S. Loose publicada por Wolters Kluwer Health.
Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health.

530 Walnut Street
Philadelphia, PA 19106
351 West Camden Street
Baltimore, MD 21201

ISBN edición original: 978-1-4511-7535-6

Composición: Carácter Tipográfico/Eric Aguirre • Aarón León

Diseño de portada: Cynthia Karina Oropeza Heredia

Imagen de portada: petarg/Shutterstock.com

Impresión: R.R. Donnelley Shenzen

Impreso en China



Prefacio

Esta revisión concisa de la farmacología médica está diseñada para estudiantes de medicina, de odontología y de otras profesiones de atención de la salud. Se pretende principal-mente ayudar a los estudiantes a preparar sus exámenes de licenciatura como *United States Medical Licensing Examination Step 1* (USMLE) y otros similares. En este libro se presentan descripciones precisas y concisas de la información importante y actual del comité de revisión de la farmacología. No pretende sustituir las amplias presentaciones de información y los conceptos más complejos que se encuentran en los libros de texto estándar de farmacología.

ORGANIZACIÓN

La 6.^a edición se inicia con un capítulo dedicado a los principios generales de la acción de los fármacos, seguido por otros dedicados a los fármacos que actúan sobre los principales sistemas corporales. En otros capítulos se abordan los autacoides, derivados del cornezuelo de centeno, antiinflamatorios inmunosupresores y aquellos usados para tratar anemias y trastornos de la hemostasia, enfermedades infecciosas, cáncer y uno final sobre toxicología.

Cada capítulo incluye la presentación de fármacos específicos, con una discusión de sus propiedades generales, mecanismo de acción, efectos farmacológicos, usos terapéuticos y efectos adversos. En una lista de fármacos incluida en todos los capítulos, en tablas y figuras, se resume la información farmacológica esencial.

Se incluyen preguntas de autoevaluación con orientación clínica y sus respuestas con explicaciones en cada capítulo para ayudar a los estudiantes a valorar su comprensión de la información. De manera similar, al final del libro se incluye una autoevaluación final con preguntas al estilo de USMLE, que sirve como recurso de autoevaluación para ayudar a los estudiantes a determinar su nivel de conocimientos y detectar cualquier debilidad en cuanto a farmacología que presenten.

Características clave

- Actualizado con la información farmacológica más reciente
- Los cuestionarios de autoevaluación al final de los capítulos incluyen preguntas actualizadas
- En las tablas y figuras se resume la información esencial para su rápida identificación
- Lista de fármacos actualizada en cada capítulo
- Una autoevaluación final adicional con preguntas y explicaciones

Gary C. Rosenfeld, PhD
David S. Loose, PhD



Agradecimientos

Los autores reconocen y agradecen a nuestros colegas por su respaldo y contribución a este libro y a nuestros estudiantes de medicina por ser nuestros críticos más rigurosos.

Agradecemos en especial a los siguientes estudiantes de medicina de UT que revisaron la versión previa de este libro y aportaron muchas sugerencias útiles para esta edición: Michael Arriaga, Mark A Barros, Jason S Bluth, John R Burleson, Sean B Bury, Samuel W Carson, Zachary R Compton, Andrew J Coyne, David B Doherty, Brittany L Duyka, Lisa M Evans, Azure G Greeson, Stephen A Herrmann, Hans B Heymann, Ari J Hyman, Jonathon S Jundt, Jacob A McCoy, Elisabeth W Netherton, Alexander Reskallah, Reem Sabouni, Brittany L Sambrano, Madeleine B Samuelson, David J Savage, Yusra Siddiqui, Sara E Slabisak, Katherine A Smith, Agathe K Streiff y Annise G Wilson.

Contenido

Prefacio

Agradecimientos

1. PRINCIPIOS GENERALES DE LA ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- I. Relaciones de dosis respuesta
- II. Absorción de fármacos
- III. Distribución de los fármacos
- IV. Eliminación de los fármacos y terminación de su acción
- V. Biotransformación (metabolismo) de los fármacos
- VI. Excreción de los fármacos
- VII. Farmacocinética

Autoevaluación

Respuestas

2. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

- I. Sistema nervioso periférico eferente
- II. Fármacos parasimpaticomiméticos
- III. Antagonistas de los receptores muscarínicos
- IV. Fármacos bloqueadores ganglionares
- V. Relajantes del músculo esquelético
- VI. Fármacos simpaticomiméticos
- VII. Antagonistas de los receptores adrenérgicos

Autoevaluación

Respuestas

3. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA URINARIO

- I. Diuréticos
- II. Inhibidores del transporte tubular no diuréticos

Autoevaluación

Respuestas

4. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA

CARDIOVASCULAR

- I. Agentes usados para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva
- II. Fármacos antiarrítmicos
- III. Agentes antianginosos
- IV. Fármacos antihipertensivos
- V. Fármacos que regulan los lípidos plasmáticos

Autoevaluación

Respuestas

5. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- I. Fármacos sedantes e hipnóticos
- II. Fármacos antipsicóticos (neurolepticos)
- III. Fármacos antidepresivos
- IV. Litio y anticonvulsivos utilizados para tratar el trastorno bipolar
- V. Analgésicos opioides y antagonistas de opioides
- VI. Fármacos antiparkinsonianos y los utilizados para tratar la enfermedad de Alzheimer
- VII. Fármacos antiepilepticos
- VIII. Anestésicos generales
- IX. Anestésicos locales
- X. Fármacos de abuso

Autoevaluación

Respuestas

6. AUTACOIDES, CORNEZUELOS, AGENTES ANTIINFLAMATORIOS E INMUNOSUPRESORES

- I. Histamina y antihistamínicos
- II. Serotonina y sus antagonistas
- III. Cornezuelos
- IV. Eicosanoides
- V. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
- VI. Fármacos usados para la gota
- VII. Agentes inmunosupresores

Autoevaluación

Respuestas

7. FÁRMACOS USADOS EN LAS ANEMIAS Y LOS TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

- I. Fármacos usados para el tratamiento de las anemias
- II. Fármacos que actúan sobre las células mieloides
- III. Fármacos utilizados para tratar la rinitis y la tos

Autoevaluación

Respuestas

8. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA DIGESTIVO

- I. Antieméticos
- II. Anorexígenos y estimulantes del apetito
- III. Agentes usados para trastornos del sistema digestivo alto
- IV. Agentes procinéticos
- V. Fármacos usados para disolver los cálculos biliares
- VI. Enzimas digestivas de restitución
- VII. Agentes que actúan en el sistema digestivo bajo

Autoevaluación

Respuestas

9. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

- I. Introducción a los trastornos pulmonares
- II. Agentes usados para tratar el asma y otros trastornos bronquiales
- III. Fármacos utilizados para tratar la rinitis y la tos

Autoevaluación

Respuestas

10. FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA ENDOCRINO

- I. Receptores de hormonas
- II. Hipotálamo
- III. Hipófisis anterior
- IV. Neurohipófisis
- V. Fármacos que actúan sobre las gónadas y el sistema reproductor
- VI. Corteza suprarrenal
- VII. Tiroides
- VIII. Páncreas y homeostasis de la glucosa
- IX. Sistema homeostático del calcio
- X. Ácido retinoico y sus derivados

Autoevaluación

Respuestas

11. FÁRMACOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

- I. Tratamiento de las enfermedades infecciosas
- II. Antibacterianos
- III. Agentes contra las micobacterias
- IV. Agentes antimicóticos
- V. Fármacos antiparasitarios
- VI. Fármacos antivíricos

Autoevaluación

Respuestas

12. QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

- I. Principios de la quimioterapia del cáncer
- II. Agentes alquilantes (seleccionados)
- III. Antimetabolitos (seleccionados)
- IV. Productos naturales
- V. Agentes diversos
- VI. Agonistas y antagonistas de hormonas esteroides y fármacos relacionados
- VII. Agentes adyuvantes

Autoevaluación

Respuestas

13. TOXICOLOGÍA

- I. Principios y terminología
- II. Contaminantes del aire
- III. Disolventes orgánicos
- IV. Insecticidas y herbicidas
- V. Intoxicación por metales pesados y su tratamiento
- VI. Intoxicación por fármacos

Autoevaluación

Respuestas

Autoevaluación final

Respuestas

Índice alfabético de materias

I. RELACIONES DE DOSIS RESPUESTA

A. Se producen efectos farmacológicos por modificación de las funciones normales de las células y tejidos corporales a través de uno de cuatro mecanismos generales:

1. Interacción con receptores, que son moléculas naturales que median los efectos de las sustancias fisiológicas endógenas, como neurotransmisores y hormonas.

a. En la figura 1-1 se ilustran las cuatro principales clases de interacciones fármaco-receptor, con uso de ejemplos específicos de ligandos endógenos.

(1) Canales iónicos activados por ligandos. En la figura 1-1A se ilustra la interacción de la acetilcolina con un receptor nicotínico, que es un canal iónico transmembranal de Na^+/K^+ . La interacción de una molécula de acetilcolina con cada subunidad del canal produce un cambio de su estructura y permite el paso de Na^+ y K^+ . Otros canales que son dianas de diversos fármacos incluyen a los canales específicos de Ca^{2+} y K^+ .

(2) Receptores acoplados a las proteínas G (figura 1-1B-D). Los receptores acoplados a las proteínas G constituyen la clase más grande de receptores. Todos presentan siete segmentos transmembranales, tres asas intracelulares y un extremo carboxiterminal intracelular. La actividad biológica de los receptores es mediada por interacción con al menos tres tipos diferentes de proteínas G:

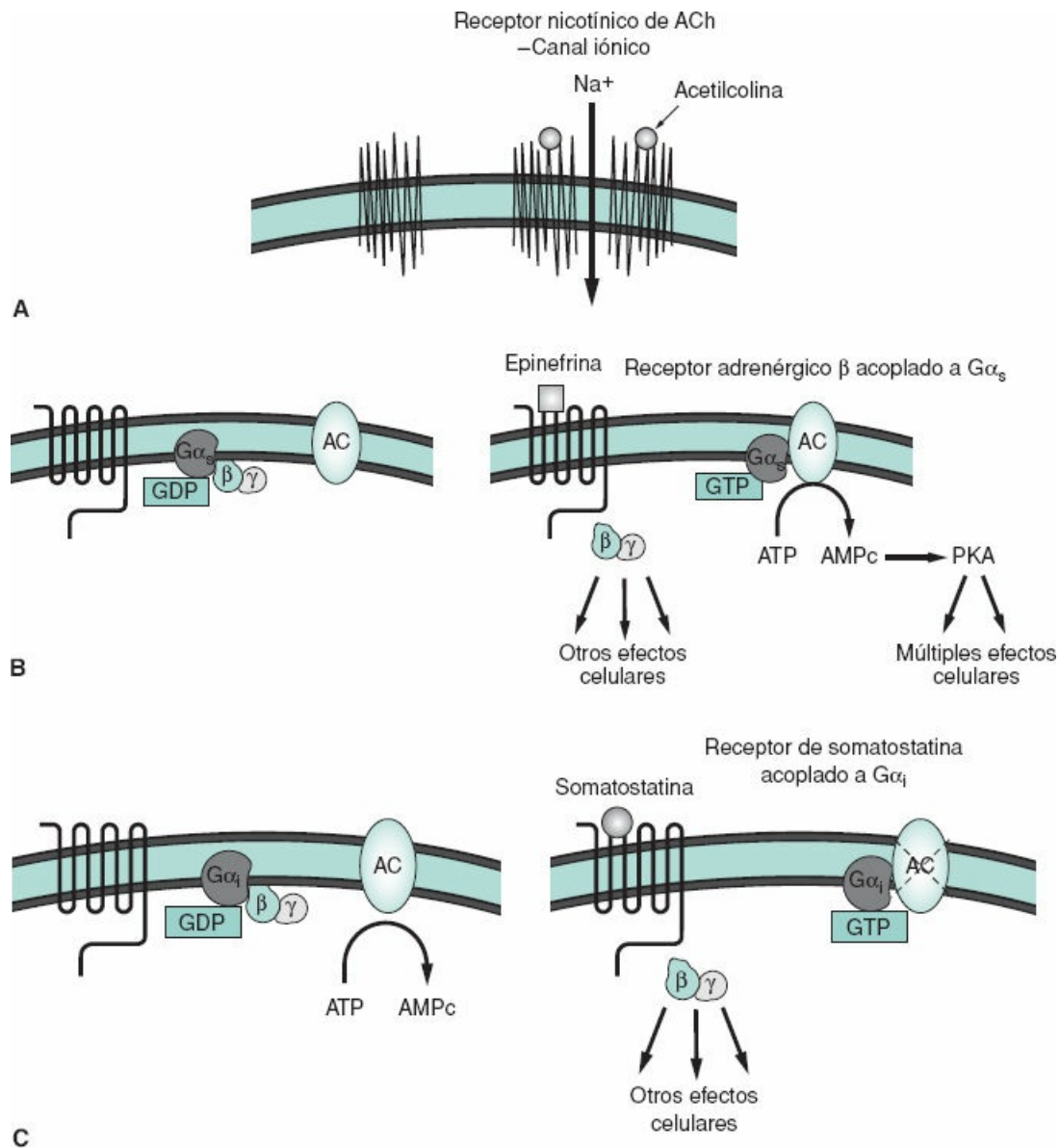
(a) Receptores acoplados a $G_{\alpha_{\text{estimuladora}}}$. En la figura 1-1B se muestra un receptor adrenérgico β , que cuando es activado por unión de un ligando (p. ej., epinefrina), activa la subunidad alfa de la proteína G intercambiando difosfato de guanosina (GDP) por GTP, lo que facilita la migración de G_{α_s} ($G_{\alpha_{\text{estimulante}}}$) y su interacción con la adenilato ciclasa (AC). La AC unida a G_{α_s} cataliza la producción de AMP cíclico (AMPC) a partir del trifosfato de adenosina (ATP); el AMPC activa a la proteína cinasa A que después actúa para fosforilar y regular a varias proteínas efectoras. El dímero $\beta\gamma$ de la proteína G también puede activar a algunos efectores. La hidrólisis enzimática del GTP unido a la G_{α} genera GDP y da término a la señal.

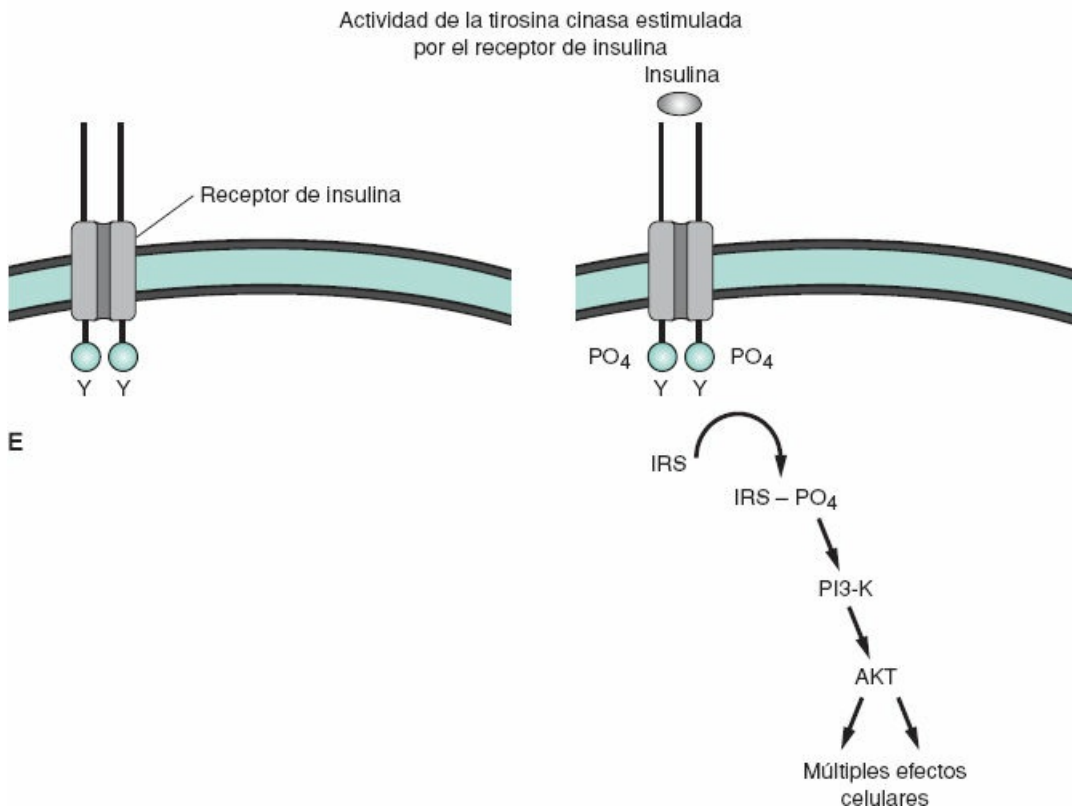
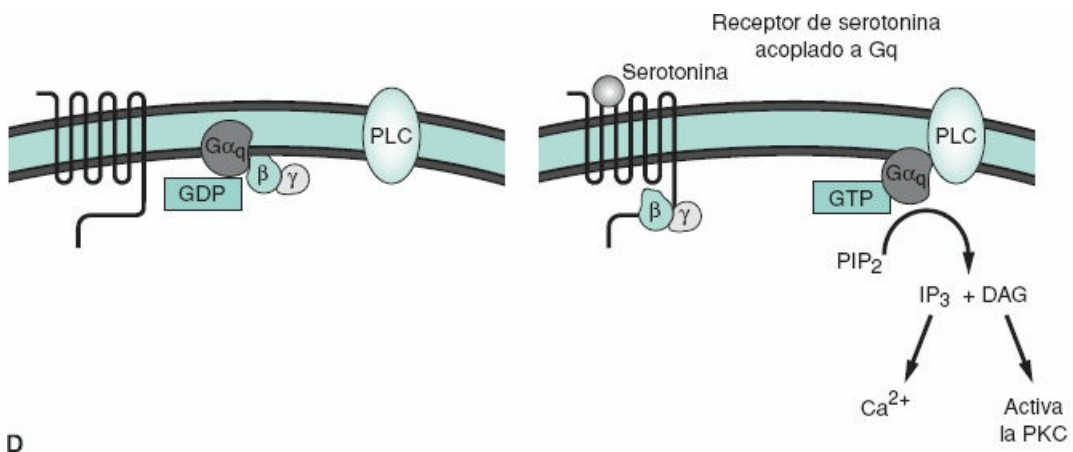
(b) Receptores acoplados a G_{α_i} ($G_{\text{inhibitoria}}$) (figura 1-1C). La unión a un ligando (p. ej., somatostatina) de los receptores acoplados a proteínas G con subunidades α_i ($G_{\alpha_{\text{inhibitoria}}}$) causa, de manera similar, el intercambio de GTP por GDP, pero la G_{α_i} inhibe a la AC, lo que produce disminución de la producción de AMPC.

(c) Receptores acoplados a G_q (y G_{11}) (figura 1-1D). Las proteínas G_q (y G_{11}) interactúan con receptores activados por un ligando (p. ej., serotonina) y aumentan la actividad de la fosfolipasa C (PLC). La PLC fragmenta el fosfolípido de membrana 4,5-difosfato de fosfatidilinositol (PIP_2) y produce diacilglicerol (DAG) y el 1,4,5 trifosfato de inositol (IP_3). El DAG activa a la

proteína cinasa C, que después puede fosforilar y regular la activación de varias proteínas celulares; el IP_3 causa la secreción de Ca^{2+} del retículo endoplásmico al citoplasma, donde puede activar diversos procesos celulares.

- (3) **Tirosina cinasa activadas por receptores** (figura 1-1E). Muchas señales relacionadas con la proliferación (p. ej., insulina) son mediadas a través de receptores de membrana que poseen actividad intrínseca de tirocina cinasa, como se ilustra para el receptor de la insulina. La unión al ligando causa cambios estructurales del receptor; algunos receptores de las tirocina cinasas son monómeros que se dimerizan al unirse al ligando. Los receptores así unidos autofosforilan residuos de tirocina, que reclutan proteínas citoplásmicas hacia la membrana, donde también son fosforiladas y activadas por la tirocina cinasa.





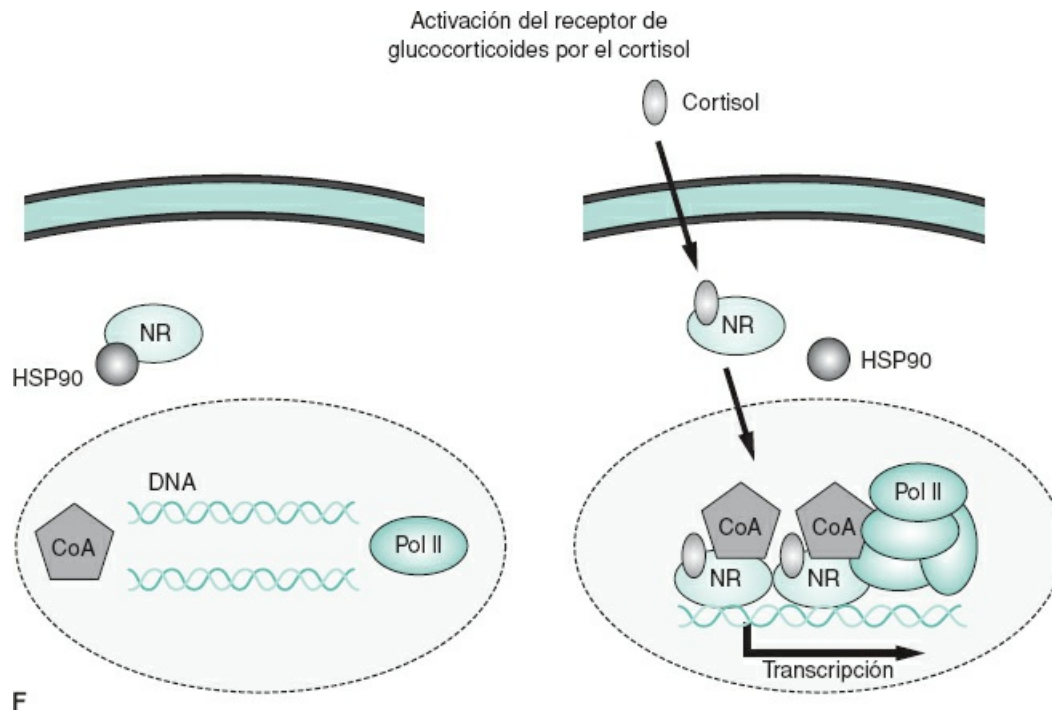


FIGURA 1-1. Cuatro clases principales de receptores cuya actividad puede ser modulada por fármacos, con ejemplos específicos de ligandos endógenos. **A.** Interacción de la acetilcolina con un receptor nicotínico, un canal iónico activado por ligando. **B-D.** Receptores acoplados a la proteína G. **B.** Interacción de la epinefrina con el receptor adrenérgico β acoplado a G_{α_s} . **C.** Interacción de la somatostatina con un receptor acoplado a G_{α_i} ($G_{\alpha_{inhibitoria}}$). **D.** Interacción de la serotonina con un receptor acoplado a G_q (y G_{11}). **E.** Interacción de la insulina con un receptor con actividad de tirosina cinasa. **F.** Interacción del cortisol con un receptor nuclear intracelular.

(4) Receptores nucleares intracelulares. (figura 1-1F). Los ligandos (p. ej., cortisol) de los receptores nucleares son lipofílicos y pueden difundirse rápidamente a través de la membrana plasmática. En ausencia de un ligando, los receptores nucleares son inactivos debido a su interacción con proteínas chaperonas, como la de choque térmico (HSP)-90. La unión del ligando promueve cambios estructurales en el receptor, los cuales facilitan la disociación de las chaperonas, el ingreso de receptores al núcleo, la dimerización de los receptores y las interacciones de alta afinidad con el DNA que codifica para los genes diana. Los receptores nucleares unidos al DNA pueden reclutar un número diverso de proteínas llamadas coactivadoras que posteriormente actúan para incrementar la transcripción del gen diana.

2. **Alteración de la actividad de las enzimas** por estimulación e inhibición de su actividad catalítica.
3. **Acción contra metabolitos**, el fármaco al actuar como análogo no funcional de un metabolito natural, interfiere con el metabolismo normal.
4. **Interacciones químicas o físicas inespecíficas**, como las causadas por antiácidos, agentes osmóticos y quelantes.

B. La curva de dosis-respuesta gradual expresa una respuesta individual a dosis crecientes de un fármaco determinado. La magnitud de una respuesta farmacológica es proporcional al número de receptores con los que el fármaco interactúa de manera eficaz (figura 1-2). La curva de dosis-respuesta gradual incluye los siguientes parámetros:

1. **La magnitud de la respuesta** es gradual; esto es, aumenta continuamente con la dosis, dentro de un rango determinado, hasta la capacidad máxima del sistema, y a menudo se muestra como función del logaritmo de la dosis administrada (para ver la relación dentro de un amplio rango de dosis).
2. **Dosis efectiva 50 (DE_{50})** es la dosis que produce la mitad de la respuesta máxima; la dosis de umbral es aquella que produce el primer efecto notorio.
3. **La actividad intrínseca** es la capacidad de un fármaco, una vez unido, de activar al receptor.

- a. **Los agonistas** son fármacos capaces de unirse a un receptor y activarlo.
- (1) **Los agonistas completos** ocupan receptores y causan su máxima activación; actividad intrínseca = 1

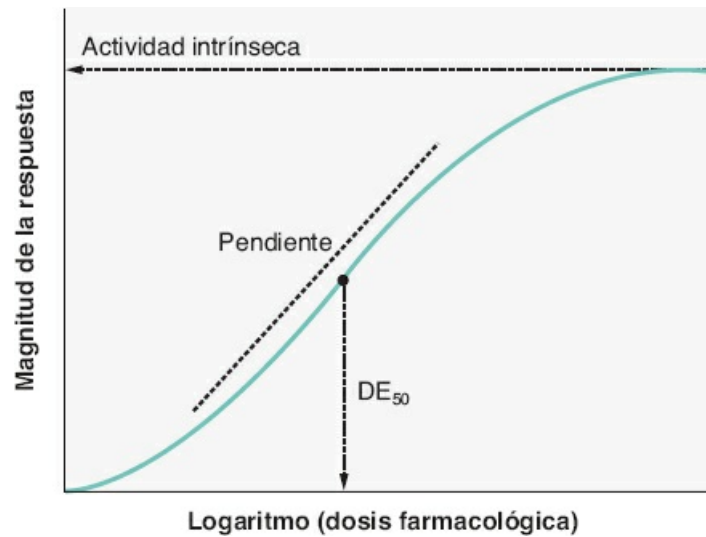


FIGURA 1-2. Curva gradual de dosis–respuesta.

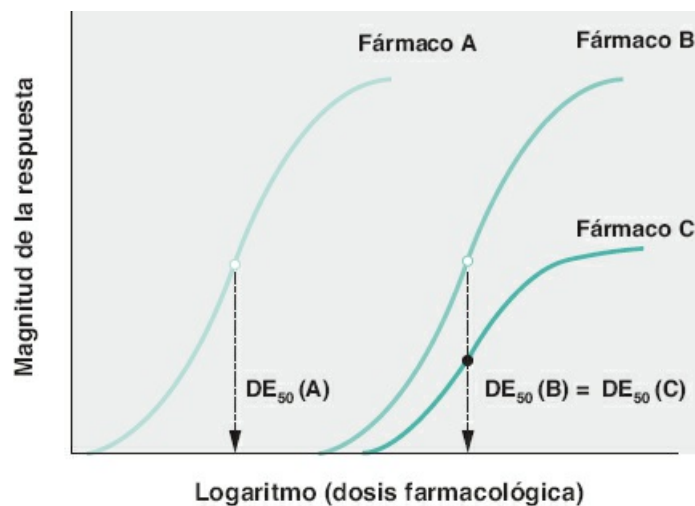


FIGURA 1-3. Curvas de dosis-respuesta gradual de dos agonistas (A y B) y un agonista parcial (C).

- (2) **Los agonistas parciales** pueden ocupar los receptores y activarlos, pero sin despertar una respuesta máxima. Tales fármacos tienen una actividad intrínseca < 1 (figura 1-3: fármaco C).
- b. **Los antagonistas** se unen al receptor, pero no inician la respuesta; esto es, bloquean de acción a través del receptor de un agonista o una sustancia endógena.
- (1) **Los antagonistas competitivos** se unen con el mismo sitio que el ligando endógeno en el receptor, pero su unión no los activa (es decir, actividad intrínseca = 0), por lo que no tienen eficacia en sí, pero pueden causar una respuesta farmacológica en algunos casos al inhibir las acciones de sustancias endógenas u otros fármacos. La unión de los antagonistas competitivos puede ser reversible o irreversible. Los antagonistas competitivos reversibles no están unidos en forma covalente, desplazan la curva de dosis respuesta del agonista a la derecha e incrementan la DE_{50} ; esto es, se requiere más agonista para despertar una respuesta en presencia del antagonista (figura 1-4). Debido a que las dosis mayores del agonista pueden superar la inhibición, aún se puede obtener una respuesta máxima.

(2) **Los antagonistas no competitivos** se unen al receptor en un sitio diferente al correspondiente al ligando endógeno con actividad agonista (figura 1-5) e impiden que éste se una correctamente o que active al receptor. En consecuencia, la cantidad eficaz del receptor disminuye. Los receptores no ocupados por un antagonista conservan la misma afinidad por el agonista y la DE_{50} no cambia.

4. **La potencia de un fármaco** es el parámetro relacionado con la cantidad de éste requerida para producir un grado de respuesta especificado (p. ej., 50%), en comparación con otros que producen el mismo efecto a través del mismo mecanismo receptor. La potencia de un fármaco está determinada por la **afinidad** de éste por su receptor. La potencia relativa de un fármaco se puede demostrar comparando las cifras de DE_{50} de dos agonistas completos; el fármaco con la DE_{50} menor es más potente. (Por ejemplo, en la figura 1-3 el fármaco A es más potente que el B).

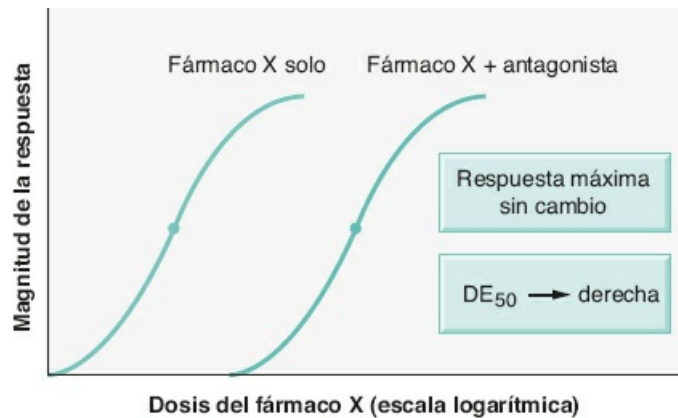


FIGURA 1-4. Curvas de dosis-respuesta gradual que ilustran los efectos de los antagonistas competitivos.

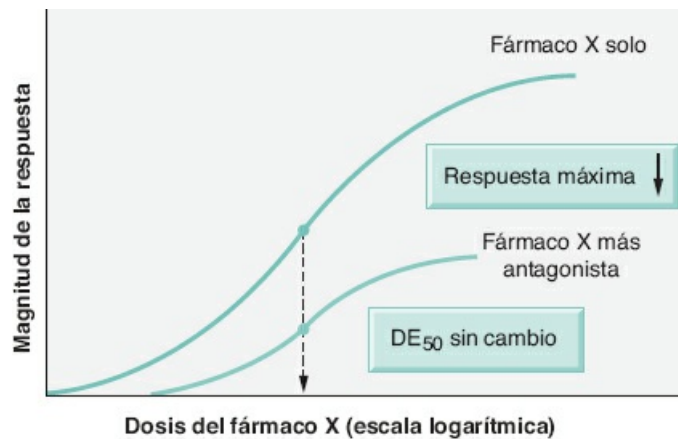


FIGURA 1-5. Curva de dosis-respuesta gradual que ilustra los efectos de los antagonistas no competitivos.

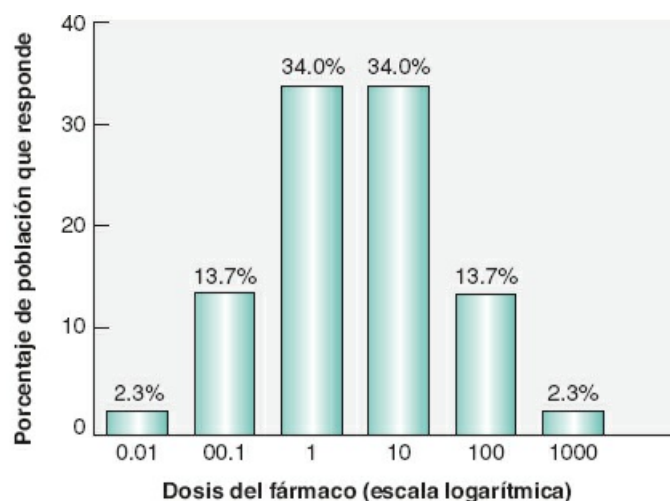
5. **La eficacia de un fármaco** es la capacidad que tiene de producir o activar una respuesta farmacológica. Se puede afectar por factores tales como el número de complejos fármaco-receptor formados, la capacidad del fármaco de activar el receptor una vez que se une (es decir, actividad intrínseca del fármaco) y el estado del órgano o célula diana.
6. **La pendiente** se mide en la porción lineal de la curva de dosis-respuesta y varía para diferentes fármacos y respuestas. Las curvas de dosis-respuesta con pendientes muy inclinadas indican que un pequeño cambio en la dosis produce un gran cambio en la respuesta.
7. **La variabilidad** refleja la diferencia entre individuos en la respuesta a un fármaco determinado.
8. **El índice terapéutico (IT)** relaciona el efecto deseado del tratamiento con la toxicidad no deseada; se determina utilizando datos provistos por la curva de dosis-respuesta cuantitativa. El IT se define como la relación DT_{50}/DE_{50} (es decir, el cociente de la dosis que produce un efecto tóxico en la mitad de la

población con respecto a la que produce el efecto deseado en la mitad de la población). Es importante señalar que se usa el IT con precaución en casos donde las curvas de dosis-respuesta cuantales no son paralelas para los efectos terapéutico y tóxico.

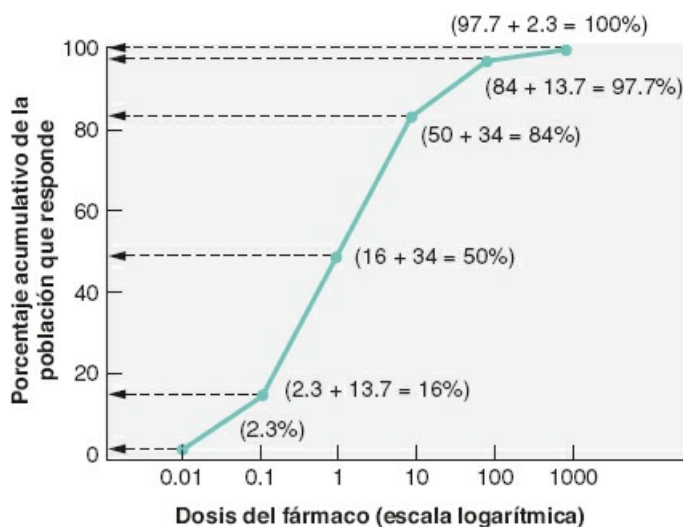
C. La curva de dosis-respuesta cuantales (figura 1-6 A y B) relaciona la dosis de un fármaco con la frecuencia con que ocurrirá una respuesta determinada en una población. La respuesta puede ser un fenómeno “todo o nada” (p. ej., los individuos se duermen o no, después de recibir un sedante) o corresponder a alguna intensidad predeterminada del efecto. La curva de dosis-respuesta cuantales se obtiene por transformación de los datos usados para una gráfica de distribución de frecuencias con el fin de reflejar la frecuencia acumulativa de una respuesta. En el contexto de la curva de dosis-respuesta cuantales, la DE_{50} indica la dosis de un fármaco que produce la respuesta en la mitad de la población. (Note que este significado difiere del de DE_{50} en una curva de dosis-respuesta gradual). Por ejemplo, en la figura 1-6B, la DE_{50} sería de 1. La DT_{50} para un fármaco debe determinarse a partir del punto medio de una curva similar que indique el porcentaje acumulativo de la población que muestra una respuesta tóxica a un fármaco.

II. ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

La absorción de un fármaco corresponde a su translocación desde el sitio de administración hasta la corriente sanguínea. En muchos casos un fármaco debe transportarse a través de una o más membranas biológicas para alcanzar la circulación sanguínea.



A



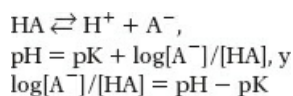
B

FIGURA 1-6. A. Gráfica de distribución de frecuencias. Número de individuos (como porcentaje de la población) que requiere la dosis indicada del fármaco para mostrar una respuesta idéntica. Como se ilustra, 2.3% de la población requiere 0.01 unidades para mostrar la respuesta, 13.7% requiere 0.1 unidades, y así sucesivamente. **B.** Curva de dosis-respuesta cuantitativa. El número acumulativo de individuos (como porcentaje de la población) que responderá si se administra la dosis indicada del fármaco a toda la población.

A. Transporte de los fármacos a través de las membranas

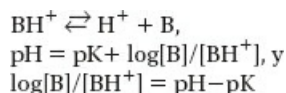
1. **Difusión de los fármacos no ionizados** es la más frecuente y más importante forma de atravesar membranas biológicas. Los fármacos se difunden pasivamente de acuerdo con su gradiente de concentración. La difusión puede tener influencia significativa del **coeficiente de partición** lípido-agua que es el cociente de la solubilidad en un solvente orgánico respecto de la correspondiente en una solución acuosa. En general, la absorción aumenta conforme la solubilidad de lípidos (coeficiente de partición) también lo hace. Otros factores que influyen en la difusión incluyen la superficie de la membrana celular y el gradiente de concentración del fármaco a través de ella.
2. **Difusión de los fármacos con propiedades ácido-base**
 - a. Sólo la forma **no ionizada** de un fármaco puede difundirse a través de las membranas biológicas.
 - b. El grado de una ionización de un ácido o una base débil está determinado por su pKa y el pH del ambiente, de acuerdo con la **ecuación de Henderson-Hasselbalch**.

(1) Para un ácido (A)



donde HA es la concentración de la forma no ionizada (o protonada) del ácido; y A⁻ es la concentración de la forma ionizada (no protonada).

(2) Para una base débil (B)



donde BH⁺ es la concentración de la forma ionizada (protonada) de la base y B es la concentración de la forma no ionizada (no protonada).

- c. Cuando el pKa de un fármaco equivale al pH de su ambiente, el grado de ionización es de 50%; esto es, están presentes concentraciones iguales de las formas ionizada y no ionizada. Un pKa menor refleja un ácido más fuerte; un pK más alto corresponde a una base más fuerte.
- d. Los fármacos con diferentes grados de ionización se difundirán a través de las membranas a diferente velocidad.
- e. El pH del líquido biológico donde se disuelve el fármaco afecta su grado de ionización y, por lo tanto, su velocidad de transporte.
- f. Ocurre **atrapamiento del ion** cuando se transporta un fármaco que es un ácido o una base débil entre compartimientos de líquidos con diferente pH; por ejemplo, cuando un fármaco administrado por vía oral se absorbe desde el contenido gástrico (con un pH de 1 a 2) hasta el plasma (con un pH de 7.4), tenderá a acumularse en el compartimiento líquido donde esté más altamente ionizado, es decir, **los ácidos tenderán a acumularse en el líquido con el pH más alto y las bases débiles en el líquido con el pH más bajo**.
3. **Transporte activo** es un proceso dependiente de energía que puede trasladar fármacos contra un gradiente de concentración, con **sistemas de transporte mediados por proteínas**. Ocurre transporte activo sólo en una dirección y es saturable. Suele ser la forma de transporte de fármacos que emplean sustancias endógenas, como azúcares, aminoácidos y nucleósidos. Algunos sistemas de transporte pueden aumentar el de los fármacos y su ingreso a las células, con incremento de sus efectos. Otros sistemas de transporte activo causan eflujo de fármacos desde las células diana hacia el exterior, disminuyen su

actividad, p. ej., la glucoproteína P, que también se conoce como ABCB1 (ABC = casete de unión a ATP) o MDR1 (MDR = de multirresistencia a fármacos).

4. **Filtrado** es el flujo de disolvente y soluto a través de los poros de la membrana. Se observa filtración de las moléculas pequeñas (por lo regular con un peso molecular < 100) que pueden pasar a través de los poros. Algunas sustancias de peso molecular mayor, como ciertas proteínas, se pueden filtrar a través de los espacios intercelulares. Los gradientes de concentración modifican la velocidad del filtrado.
5. **Difusión facilitada** es el movimiento de una sustancia a favor de su gradiente de concentración. La difusión facilitada es mediada por un transportador (proteína membranar), específico y saturable; no requiere ATP.

B. Vías de administración

1. **La administración oral** es la más conveniente, económica y frecuente; en general, se puede emplear para casi todos los fármacos.

a. Sitios de absorción

(1) Estómago

- (a) **Los fármacos liposolubles y ácidos débiles**, que normalmente no están ionizados al pH bajo (1 a 2) del contenido gástrico, se pueden absorber directamente del estómago.
- (b) Las **bases débiles** y los **ácidos fuertes** ($pK_a = 2$ a 3) normalmente no se absorben de este sitio, ya que tienden a presentarse como iones que portan una carga, positiva o negativa, respectivamente.

(2) Intestino delgado

- (a) El intestino delgado es el **principal sitio de absorción** de casi todos los fármacos debido a su gran superficie, a través de la cual pueden difundirse los fármacos, incluyendo los ácidos y las bases débiles parcialmente ionizados.
- (b) Los ácidos normalmente se absorben de manera más abundante desde el intestino delgado que desde el estómago, aunque el primero tiene un pH mayor (de casi 5).

- b. La **biodisponibilidad de un fármaco** es aquella fracción de fármaco (administrado por cualquier vía) que alcanza la corriente sanguínea sin alterarse (biodisponibilidad = 1 para la administración intravenosa). La bioequivalencia se refiere a la situación en que la concentración plasmática de dos fórmulas farmacéuticas es idéntica con respecto al tiempo.

- (1) El **efecto de primer paso** influye en la absorción del fármaco por su metabolismo en el hígado o por su secreción biliar. Después del paso desde el estómago al intestino delgado, un fármaco debe pasar a través del hígado antes de alcanzar la circulación general y su sitio diana. Si la capacidad de las enzimas metabólicas hepáticas para inactivar el fármaco es alta, sólo cantidades limitadas de su forma activa escaparán al proceso. Algunos fármacos se biotransforman a metabolitos inactivos de manera tan amplia como resultado del metabolismo hepático durante el primer paso, lo que impide su uso.

- (2) **Otros factores** que pueden alterar la absorción desde el estómago o intestino delgado incluyen los siguientes:

- (a) El tiempo de vaciamiento gástrico y el paso del fármaco por el intestino delgado pueden tener influencia del **contenido gástrico** y de la **motilidad intestinal**. El menor tiempo de vaciamiento gástrico, en general, disminuye la velocidad de absorción, porque el intestino es el principal sitio de absorción de casi todos los fármacos después de su administración oral.
- (b) La **irrigación sanguínea gastrointestinal (GI)** tiene participación importante en la absorción de fármacos, por el mantenimiento continuo del gradiente de concentración del fármaco a través de las membranas epiteliales. La absorción de moléculas pequeñas muy liposolubles es “limitada por la irrigación sanguínea”, en tanto las moléculas altamente polares son “independientes de la irrigación”.
- (c) El **ácido gástrico** y las enzimas inactivadoras pueden destruir a los fármacos. La capa entérica de las grageas impide su desintegración en el pH ácido del estómago.
- (d) **Las interacciones** con alimentos, otros fármacos y constituyentes diversos del medio gástrico,

pueden influir en la absorción.

(e) **Los ingredientes inertes** en los preparados orales o sus fórmulas especiales pueden alterar la absorción.

2. **La administración parenteral** incluye tres vías principales: **intravenosa (IV)**, **intramuscular (IM)**, y **subcutánea (SC)**. La administración parenteral suele dar como resultado una biodisponibilidad más predecible que la oral.
 - a. Con la administración **IV** el fármaco se inyecta directamente a la corriente sanguínea (100% biodisponible). Constituye el medio más rápido de introducir fármacos al cuerpo y es particularmente útil para el tratamiento de urgencia, cuando es indispensable el control absoluto de la administración de fármacos.
 - b. Después de la administración **IM** y **SC**, muchos fármacos entran a los capilares directamente a través de “poros” entre las células endoteliales. Los preparados de depósito para liberación sostenida pueden administrarse por vías IM o SC, pero algunos quizá causen irritación y dolor.
3. **Otras vías de administración**
 - a. La **inhala**ción da como resultado una **absorción rápida**, debido a la gran superficie y el abundante irrigación sanguínea de los alvéolos. La inhalación se usa con frecuencia para los anestésicos gaseosos, pero en general, no es práctica. Puede ser útil para fármacos que actúan en las vías respiratorias, como la epinefrina y los glucocorticoides, utilizados para tratar el asma bronquial.
 - b. La **administración sublingual** es útil para fármacos con **elevado metabolismo de primer paso**, como la **nitroglicerina**, ya que se evita su metabolismo hepático.
 - c. La **administración intratecal** es útil para los fármacos que no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica.
 - d. La **administración rectal** minimiza el metabolismo de primer paso y puede usarse para evitar la náusea y el vómito, que a veces son producto de la administración oral. El uso de la administración rectal puede ser limitado por la inconveniencia o el incumplimiento del paciente.
 - e. Se usa la **administración tópica** ampliamente cuando se desea un efecto local, o para **disminuir al mínimo los efectos sistémicos**, en especial en dermatología y oftalmología. Los preparados deben ser no irritantes. Note que los fármacos administrados por vía tópica pueden a veces producir efectos sistémicos.

III. DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La distribución de los fármacos corresponde a su paso desde la corriente sanguínea hacia los diversos tejidos corporales.

A. La distribución de los fármacos es un proceso por el cual salen de la corriente sanguínea e ingresan a los líquidos extracelulares y los tejidos. Un fármaco debe difundirse a través de las membranas celulares si su sitio de acción es intracelular. En tal caso, su liposolubilidad es importante para la distribución eficaz.

1. **Importancia de la irrigación sanguínea**
 - a. Los fármacos pueden salir de circulación fácilmente en la mayor parte de los tejidos por difusión a través de las células endoteliales capilares o entre ellas. Por lo tanto, la *velocidad* inicial de distribución de un fármaco **depende fuertemente del irrigación sanguínea** hacia diversos órganos (cerebro, hígado, riñón > músculo, piel > grasa, hueso).
 - b. En **equilibrio** o **estado estable**, la cantidad de fármaco presente en un órgano tiene relación con la masa y las propiedades de éste, así como con las propiedades del preparado específico.
2. **El volumen de distribución (V_d)** corresponde al **volumen de líquido corporal total** en el que un fármaco “parece” distribuirse después que alcanza el equilibrio en el cuerpo. El volumen de distribución está determinado por la administración de una dosis conocida de un fármaco (expresada en unidades de masa) por vía intravenosa y la determinación de la concentración plasmática inicial (expresada en

unidades de masa/volumen):

$$V_d = \text{cantidad de fármaco administrada (mg)} / \text{concentración plasmática inicial (mg/L)}$$

El volumen de distribución se expresa en las unidades correspondientes. En la mayor parte de los casos, la concentración “inicial” en plasma, C_0 , se determina por extrapolación a partir de la fase de eliminación (ver VII).

a. Los **valores estándar** de los volúmenes de los compartimientos líquidos en un adulto promedio de 70 kg son los siguientes: plasma = 3 L; líquido extracelular = 12 L; y agua corporal total = 41 L.

b. **Características** del volumen de distribución:

(1) Los **valores de V_d** de casi todos los fármacos **no** representan su **distribución real** en los líquidos corporales. El uso de cifras de V_d es principalmente conceptual; esto es, los fármacos que se distribuyen ampliamente tienen valores muy grandes de V_d y viceversa.

(2) Un valor muy bajo de V_d puede indicar amplia unión del fármaco a las proteínas plasmáticas. Un valor muy alto puede indicar que el fármaco está unido ampliamente a sitios tisulares.

(3) Entre otras variables, el V_d puede tener **influencia de edad, género, peso, y procesos patológicos** (p. ej., edema, ascitis).

3. **Redistribución del fármaco.** Describe los cambios relativos de la distribución de un fármaco en diferentes tejidos o compartimientos de líquidos corporales con respecto al tiempo. Esto suele ocurrir por lo general con fármacos altamente lipofílicos, como el **tiopental**, que inicialmente ingresa los tejidos con irrigación sanguínea elevado (p. ej., cerebro) y después se redistribuye rápidamente a aquéllos con menor irrigación sanguínea (p. ej., músculo esquelético y tejido adiposo).

4. **Barreras para la distribución de fármacos**

a. Barrera hematoencefálica

(1) Debido a la naturaleza de la barrera hematoencefálica, los fármacos, **ionizados o polares se distribuyen poco hacia el SNC**, incluyendo ciertos agentes quimioterapéuticos y compuestos tóxicos, porque deben pasar a través de las células epiteliales más que entre ellas.

(2) La **inflamación**, como la que resulta de la meningitis, puede aumentar la capacidad de los fármacos ionizados, poco solubles, de atravesar la barrera hematoencefálica.

(3) La barrera hematoencefálica puede no estar desarrollada por completo en el momento del nacimiento.

b. Barrera placentaria

(1) **Los fármacos liposolubles** atraviesan la barrera placentaria más fácilmente que los polares; aquellos con un peso molecular < 600 la atraviesan mejor que las moléculas más grandes.

(2) La posibilidad de que los fármacos administrados a la madre atraviesen la placenta y lleguen al feto siempre es una consideración terapéutica importante.

(3) Los transportadores de fármacos (p. ej., el **transportador de la glucoproteína P**) los trasladan fuera del feto.

B. Unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas. Los fármacos pueden presentarse en el plasma en forma libre o unida a proteínas plasmáticas u otros componentes sanguíneos, como los eritrocitos.

1. **Características generales de la unión a las proteínas plasmáticas**

a. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es **muy variable** y va de virtualmente 0% a más de 99%, dependiendo del fármaco específico. La unión, en general, es reversible.

b. Sólo el **fármaco libre es suficientemente pequeño para pasar a través de los espacios entre las células endoteliales que forman los capilares**; la unión extensa retarda la velocidad a la que el fármaco alcanza su sitio de acción y suele prolongar la duración de ésta.

c. Algunas proteínas plasmáticas se unen a muchos fármacos diferentes, en tanto que otras sólo a uno o a un número limitado. Por ejemplo, la **albúmina sérica tiende a unirse a muchos fármacos ácidos**, en tanto, la glucoproteína ácida α_1 tiende a unirse a muchos fármacos básicos.

d. Hay pocos cambios documentados, si acaso, del efecto de un fármaco por cambios en la unión a

IV. ELIMINACIÓN DE LOS FÁRMACOS Y TERMINACIÓN DE SU ACCIÓN

A. Mecanismo de eliminación y terminación de la acción de un fármaco

1. En la mayor parte de los casos, la acción de un fármaco termina por **conversión** a una forma inactiva (o menos activa) **catalizada por una enzima**, la **eliminación del cuerpo** a través del riñón u otras rutas, o por la acción conjunta de ambos procesos.
2. La redistribución de los fármacos desde el sitio de acción puede terminar su acción, aunque esto rara vez sucede. Por ejemplo, la acción del anestésico **tiopental** termina en gran parte por su redistribución desde el cerebro (inicialmente se acumula como resultado de su elevada solubilidad y la alta irrigación sanguínea del órgano) hacia el tejido adiposo, que tiene menor perfusión.

B. Velocidad de eliminación de un fármaco del cuerpo

1. **Eliminación de primer orden.** La eliminación de casi todos los fármacos a dosis terapéuticas es “de primer orden”, donde **se elimina una porción constante por unidad de tiempo**; esto es, la velocidad de eliminación depende de la concentración del fármaco en el plasma y es equivalente a ésta multiplicada por una **constante de proporcionalidad**:

velocidad de eliminación del cuerpo (masa/tiempo = constante $\times$ [fármaco]_{plasma} (masa/volumen)

Debido a que la velocidad de eliminación está determinada en unidades de masa/tiempo y la concentración en unidades de masa/volumen, las correspondientes de la constante son de volumen/tiempo. A esta constante se le conoce como “depuración del fármaco” (ver IV C).

2. **La cinética de orden 0.** De manera poco frecuente, la velocidad de eliminación de un fármaco es de “orden 0”, donde **se elimina una cantidad constante por unidad de tiempo**. En este caso, se satura el mecanismo mediante el cual el cuerpo elimina el fármaco (p. ej., metabolismo por enzimas hepáticas, secreción activa por el riñón). La velocidad de eliminación del fármaco del cuerpo es, por lo tanto, **constante, y no depende de su concentración plasmática**.

C. Depuración (CL, clearance). Conceptualmente, la depuración es una medida de la capacidad del cuerpo para retirar un fármaco. Matemáticamente, la depuración es la constante de proporcionalidad que tiene relación con la velocidad de eliminación de un fármaco respecto de su concentración plasmática. Así, los fármacos con depuración “elevada” se retiran con rapidez del cuerpo y aquéllos con depuración “baja” se retiran lentamente. Como se ve en IV B, las unidades de depuración son volumen/tiempo.

1. **La depuración específica del órgano** es la capacidad de un órgano individual de eliminar un fármaco. La depuración específica de un órgano puede deberse al metabolismo (p. ej., “depuración hepática”) o a la excreción (p. ej., “depuración renal” por eliminación en la orina).

Velocidad de eliminación por órgano = CL_{órgano} $\times$ [fármaco]_{perfusión plasmática del órgano}

o

CL_{órgano} = Velocidad de eliminación por un órgano/[fármaco]_{perfusión plasmática del órgano}

2. **La depuración corporal total** es la capacidad de eliminación de un fármaco del cuerpo por todos los mecanismos. Por lo tanto, la depuración corporal total equivale a la suma de todos los mecanismos de depuración específicos de órgano por los cuales se elimina del cuerpo el fármaco activo:

$$CL_{\text{corporal total}} = CL_{\text{órgano 1}} + CL_{\text{órgano 2}} + CL_{\text{órgano N}}$$

El término “depuración”, en general, se refiere a la depuración corporal total, a menos que se especifique lo contrario. En este caso,

$$\text{La velocidad de eliminación del cuerpo} = \text{CL}_{\text{corporal total}} \times [\text{fármaco}]_{\text{en plasma}}$$

y

$$\text{CL} = \text{Velocidad de eliminación del cuerpo} / [\text{fármaco}]_{\text{plasma}}$$

3. La **depuración plasmática** es numéricamente igual a la depuración corporal total, pero a veces se usa ésta terminología porque la depuración no puede verse como el volumen de plasma que contiene la cantidad de fármaco retirada por unidad de tiempo (recuerde que las unidades de depuración son volumen/tiempo). De no especificarse, este término se refiere al volumen de plasma “depurado” de un fármaco, dependiente de los mecanismos corporales (es decir, depuración corporal total). El término puede también aplicarse a la depuración por órganos específicos; por ejemplo, la depuración plasmática renal es el volumen de plasma que contiene la cantidad de fármaco eliminado en la orina por unidad de tiempo.

V. BIOTRANSFORMACIÓN (METABOLISMO) DE LOS FÁRMACOS

A. Propiedades generales

1. La biotransformación es un mecanismo importante de **eliminación de fármacos**: casi todos presentan biotransformación o metabolismo después de que ingresan al cuerpo. La biotransformación, que casi siempre produce metabolitos que son más polares que el fármaco original, suele dar fin a la acción farmacológica de ese producto y, a través de la excreción, aumenta su retiro del cuerpo. Sin embargo, son posibles otras consecuencias, notoriamente después de las reacciones de fase 1, incluyendo una actividad farmacológica similar o diferente, o toxicológica.
2. Muchos fármacos presentan varias reacciones secuenciales de biotransformación, catalizadas por **sistemas enzimáticos específicos**, que también pueden impulsar el metabolismo de sustancias endógenas, como las hormonas esteroides.
3. El hígado es el principal sitio de biotransformación, aunque fármacos específicos pueden presentar biotransformación principalmente o de manera extensa en otros tejidos.
4. La biotransformación de los fármacos es **variable** y puede verse afectada por muchos parámetros, incluyendo la **administración previa** del fármaco en cuestión u otros; la **alimentación**; el **estado hormonal**; la **genética**; las **enfermedades** (p. ej., disminuye en presencia de enfermedad cardíaca y pulmonar); la **edad** y el **estado del desarrollo** (los individuos de edad muy avanzada y los muy jóvenes pueden ser más sensibles a los fármacos, en parte debido a la disminución de las enzimas encargadas de su metabolismo o a que aún no se desarrollan en concentración suficiente; y la **función hepática** (en casos de lesión grave del hígado, puede requerirse ajuste de dosis de los fármacos que se eliminan por esta vía).
5. Son posibles consecuencias de la biotransformación, la producción de **metabolitos inactivos** (la más frecuente), metabolitos con potencia mayor o menor, metabolitos con acciones cualitativamente diferentes desde el punto de vista farmacológico; metabolitos tóxicos o metabolitos activos que provienen de fármacos inactivos.
6. Los **metabolitos portan grupos ionizables** y a menudo son **más cargados y polares** que los compuestos originales. Este aumento de la carga puede llevar a una velocidad más rápida de depuración, por la posible secreción de transportadores de ácidos o bases en el riñón; puede también conducir a menor reabsorción tubular.

B. Clasificación de las reacciones de biotransformación

1. Las **reacciones de fase 1 (no sintéticas)** implican la biotransformación del fármaco catalizada por enzimas sin conjugación alguna. Las reacciones de fase 1 incluyen **oxidaciones**, **reducciones**, e **hidrólisis**; con frecuencia introducen un grupo funcional (p. ej., -OH) que sirve como centro activo para

la conjugación secuencial en una reacción de fase II.

2. Las **reacciones de fase II (sintéticas)** incluyen a las de **conjugación**, que involucran la combinación de un fármaco (o su metabolito) con una sustancia endógena, catalizada por enzimas. Las reacciones de fase II requieren un grupo funcional —un **centro activo**— como sitio de conjugación con la sustancia endógena. Las reacciones de fase II requieren energía indirectamente por la síntesis de “transportadores activados”, la forma de sustancia endógena usada en la reacción de conjugación (p. ej., glucuronato del difosfato de uridina).

C. Las enzimas que catalizan las reacciones de biotransformación de fase I incluyen a la citocromo P-450, la deshidrogenasa de aldehído y alcohol, las desaminasas, esterasas, amidasas y e hidratasas de epóxido. **Las enzimas que catalizan reacciones de biotransformación de fase II** incluyen la glucuroniltransferasa (conjugación con glucurónido), la sulfotransferasa (conjugación con sulfato), transacilasas (conjugación con aminoácidos), acetilasas, etilasas, metilasas y la transferasa de glutatión. Estas enzimas están presentes en numerosos tejidos; algunas en el plasma. Las localizaciones subcelulares incluyen al citosol, las mitocondrias y el retículo endoplásmico. Sólo aquellas enzimas localizadas en el retículo endoplásmico son inducibles por fármacos.

1. **Citocromo P-450 monooxigenasa (oxidasa de función mixta)**

a. **Características generales**

- (1) El citocromo P-450 monooxigenasa tiene participación medular en la biotransformación de fármacos. Existe un gran número de familias (al menos 18 en los mamíferos) de las enzimas del citocromo P-450 (abreviadas “CYP”), cada miembro de las cuales cataliza la biotransformación de una variedad exclusiva de fármacos, con alguna superposición en las especificidades por sustratos. En los seres humanos se han identificado más de 50 enzimas P-450 individuales, pero apenas alrededor de una docena participa en el metabolismo de la mayor parte de los fármacos y xenobióticos. Este sistema enzimático es el que con mayor frecuencia participa en las **reacciones de fase I**.
- (2) Se hace referencia a las familias del citocromo P-450 con el uso de un número arábigo (p. ej., CYP1, CYP2, etc.). Cada familia tiene un número de subfamilias que se indica con una letra mayúscula (p. ej., CYP2A, CYP2B, etc.). Las enzimas individuales dentro de cada subfamilia se señalan con otro número arábigo (p. ej., CYP3A1, CYP3A2, etc.). Tres subfamilias, CYP2C, CYP2D y CYP3A se encargan del metabolismo de la mayor parte de los fármacos usados en la clínica.
- (3) El sistema del citocromo P-450 cataliza numerosas reacciones que incluyen hidroxilaciones aromáticas y alifáticas; desalquilación en los átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno; oxidaciones heteroatómicas en el nitrógeno y el azufre; reducciones en los átomos de nitrógeno; e hidrólisis éster y amídica.
- (4) La subfamilia **CYP3A** se encarga de hasta la mitad del total de las reacciones catalizadas por citocromo P-450 en el hígado. La **CYP3A4 es la enzima hepática más abundante y participa en el metabolismo de más de 50% de los fármacos importantes en la clínica**. Los fármacos u otros agentes (p. ej., componentes del jugo de toronja) que inhiben a esta enzima o inducen sus concentraciones, pueden causar efectos indeseables de numerosos fármacos con base en la alteración de su metabolismo que producen y, a su vez, modifican las concentraciones plasmáticas y tisulares a través de la absorción o eliminación.

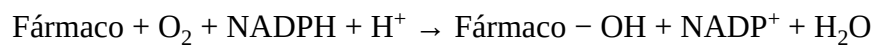
b. Localización. La **localización primaria** del citocromo P-450 es el **hígado**, que tiene las actividades específica y total máximas, con concentraciones también muy significativas en los intestinos delgado y grueso. Además, se encuentra actividad de P-450 en muchos otros tejidos, incluidas las suprarrenales, los ovarios y los testículos, así como los involucrados en la esteroidogénesis y el metabolismo de esteroides. La localización subcelular de las enzimas es en el **retículo endoplasmático**. Su ubicación en las membranas lipídicas facilita el metabolismo de los fármacos liposolubles.

c. **Mecanismo de reacción.**

- (1) En la reacción total, el fármaco se oxida y el oxígeno se reduce al agua. Los equivalentes de

reducción son provistos por el **fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH)** y la generación de este cofactor está acoplada con la **citocromo P-450 reductasa**.

- (2) La reacción total de hidroxilación aromática se puede describir como



d. El **poliformismo genético** de varias enzimas del sistema citocromo P-450 de importancia clínica, particularmente **CYP2C** y **CYP2D**, es fuente de un metabolismo variable en los seres humanos, incluidas las diferencias entre los grupos raciales y étnicos. Estas enzimas tienen propiedades sustancialmente diferentes ($V_{\text{máx.}}$, oK_m).

e. Inducción

- (1) La inducción se lleva a cabo por **fármacos** y **sustancias endógenas**, como las hormonas. Cualquier fármaco determinado induce de manera preferencial a una forma de enzima del sistema citocromo P-450 o un conjunto particular de ellas.
- (2) Cuando es causada por medicamentos, la inducción es farmacológicamente importante como fuente principal de **interacciones farmacológicas**. Un fármaco puede inducir su propio metabolismo (tolerancia metabólica) y que otros sean catalizados por la enzima P-450 inducida.
- (3) La inducción puede ser originada por una amplia variedad de fármacos clínicamente útiles (**interacciones fármaco-fármaco**), como **quinidina, fenitoína, griseofulvina, fenobarbital, troglitazona, omeprazol, rifampicina, carbamacepina** y la **hierba de San Juan**, así como por agentes ambientales, como el **humo del tabaco**.
- (4) Algunos de los mismos fármacos que inducen a la CYP3A4 pueden inducir a la glucoproteína P transportadora de eflujo de fármacos (p. ej., **rifampicina, hierba de San Juan**).

f. Inhibición

- (1) La inhibición competitiva o no (clínicamente más probable) de la actividad de las enzimas de la familia P-450 puede dar como resultado **menor metabolismo** de otros fármacos o sustancias endógenas, como la **testosterona**.
- (2) Varios fármacos de uso frecuente pueden causar inhibición, incluidas **cimetidina, fluconazol, fluoxetina**, así como **eritromicina, o agentes ambientales o alimentarios (p. ej., jugo de toronja)**, y constituyen otra fuente importante de **interacciones fármaco-fármaco**.
- (3) Algunos de los mismos fármacos que inhiben a la CYP3A4 pueden inhibir a la **glucoproteína P** transportadora de eflujo de fármacos (p. ej., **amiodarona, claritromicina, eritromicina, ketoconazol**).

2. Glucuroniltransferasa

a. Características generales

- (1) La glucuroniltransferasa corresponde a un conjunto de enzimas con especificidades únicas pero superpuestas, involucradas en las **reacciones de fase II**.
- (2) Cataliza la conjugación de ácido glucurónico con una variedad de centros activos, incluyendo –OH, –COOH, –SH y –NH₂.

b. Localización e inducción

- (1) La glucuroniltransferasa se localiza en el **retículo endoplasmático**.
- (2) Se trata de la única reacción de fase II **inducible por fármacos** y es un posible sitio de interacciones farmacológicas.

D. Extracción hepática de fármacos. Ocurre extracción general por el hígado, debido a sus grandes dimensiones (1 500 g) y elevada irrigación sanguínea (1 ml/g/min).

1. El **cociente de extracción** es la cantidad de fármaco retirado en el hígado, dividida entre la cantidad de fármaco que ingresa al órgano; un fármaco por completo extraído del órgano tendría un cociente de extracción de 1. Los fármacos con elevada extracción hepática pueden tener una depuración por el hígado que alcanza casi 1 500 ml/minuto.
2. **Efecto de primer paso.** Los fármacos tomados por vía oral pasan a través de las membranas del sistema gastrointestinal (GI) hacia la vena porta y por el hígado, antes de ingresar a la circulación general.

- a. La **biodisponibilidad** de los fármacos administrados por vía oral **disminuye** por la fracción del fármaco retirada en el primer paso a través del hígado; por ejemplo, un fármaco con un cociente de extracción hepática de 1 tendría biodisponibilidad de 0%; uno, como la lidocaína, con un cociente de extracción de 0.7, tendría 30% de biodisponibilidad.
- b. En presencia de enfermedad hepática, los fármacos con una elevada extracción de primer paso pueden alcanzar la circulación sistémica en cantidades más altas de lo normal y quizá requieran un ajuste de la dosis.

VI. EXCRECIÓN DE LOS FÁRMACOS

A. Las vías de excreción pueden incluir, orina, heces (p. ej., fármacos no absorbidos y aquellos que se secretan en la bilis), saliva, sudor, lágrimas, leche (con posible transporte a los recién nacidos) y pulmones (p. ej., alcoholes y anestésicos). Cualquier vía puede ser importante para un fármaco determinado, pero el riñón es el principal sitio de excreción de la mayor parte de los fármacos.

- 1. Algunos fármacos se secretan por los hepatocitos en la bilis, pasan al intestino y se eliminan en las heces (p. ej., **rifampicina, indometacina, estradiol**).
- 2. Los fármacos se pueden reabsorber desde el intestino (p. ej., **presentar circulación enterohepática**). De esta manera se puede prolongar la presencia de un fármaco en el cuerpo.

B. Excreción renal neta de los fármacos

- 1. **La excreción renal neta** de los fármacos es resultado de **tres procesos separados**: la cantidad de fármaco filtrada en los glomérulos, más una cantidad secretada por mecanismos de transporte activo en el riñón, menos la cantidad que se reabsorbe de manera pasiva a través del túbulo.

a. Filtración

- (1) Casi todos los fármacos tienen bajos pesos moleculares, y por lo tanto, se filtran libremente desde el plasma en el glomérulo.
- (2) La unión a proteínas séricas disminuye la filtración, debido a que las proteínas plasmáticas son muy grandes para ser filtradas.
- (3) La tasa de filtración glomerular (TFG) es 30 a 40% menor que en los adultos durante el primer año de vida en los lactantes.

b. Secreción

- (1) El túbulo proximal renal contiene **dos sistemas de transporte** que pueden secretar fármacos hacia el filtrado, uno para **ácidos orgánicos** (transportadores de ácidos orgánicos o TAO) y un segundo para **bases orgánicas** (transportadores de bases orgánicas o TBO). Hay múltiples TAO y TBO con especificidades por diferentes moléculas orgánicas en el túbulo. Estos sistemas requieren energía para el transporte activo contra un gradiente de concentración; son sede de **interacciones fármaco-fármaco** potenciales, debido a que los fármacos deben competir entre sí por la unión a los transportadores.
- (2) La unión a proteínas plasmáticas normalmente no tiene un gran efecto sobre la secreción, porque la afinidad de los sistemas de transporte por casi todos los fármacos es mayor que aquella de unión a las proteínas plasmáticas.

c. Reabsorción

- (1) Puede ocurrir reabsorción a través del túbulo; algunos compuestos, incluidos los endógenos como la glucosa, se reabsorben de manera activa.
- (2) La reabsorción de la forma no ionizada de los fármacos que son ácidos y bases débiles puede ocurrir por simple **difusión pasiva**, cuya velocidad depende de la liposolubilidad y el pK del fármaco y también de su gradiente de concentración entre la orina y el plasma.
- (3) La reabsorción se puede afectar por **alteraciones del pH urinario**, que modifica la eliminación de los ácidos o bases débiles, modificando su ionización (p. ej., **atrapamiento iónico**, ver II.A.f).

Por ejemplo, la alcalinización de la orina dará como resultado mayor porcentaje de la forma ionizada de un fármaco ácido, que disminuirá su reabsorción y, por lo tanto, aumentará su eliminación.

2. Depuración renal de los fármacos

- a. La depuración renal se refiere al volumen de plasma del que se elimina el fármaco por unidad de tiempo:

$$CL \text{ (ml/min)} = U \times V/P$$

donde **U** es la concentración del fármaco por mililitro de **orina**, **V**, es el **volumen** de la orina excretada por minuto y **P**, la concentración del fármaco por mililitro de **plasma**.

- (1) Un fármaco excretado sólo por **filtración** (p. ej., insulina) tendrá una depuración equivalente a la TFG (125 - 130 ml/min).
 - (2) Un fármaco excretado por **filtración y secretado completamente** (p. ej., ácido *para*-aminohipúrico) tendrá una depuración equivalente a la del plasma renal (650 ml/min).
 - (3) Los valores de depuración entre 130 y 650 ml/min sugieren que un fármaco es **filtrado, secretado y parcialmente reabsorbido**.
- b. Una variedad de factores influye en la depuración renal, incluida la edad (algunos mecanismos de excreción pueden no estar desarrollados por completo en el momento del nacimiento), otros fármacos y las enfermedades.
- c. En presencia de **insuficiencia renal**, la depuración de un fármaco puede disminuir significativamente, con concentraciones plasmáticas resultantes mayores. Para aquellos fármacos con IT estrecho, puede requerirse ajuste de la dosis.

VII. FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética describe los cambios de la concentración de fármacos en el plasma con respecto al tiempo. Aunque es ideal determinar la cantidad de fármaco que alcanza su sitio de acción en función del tiempo transcurrido después de su administración, esto suele ser poco práctico o no factible. Por lo tanto, se determina la concentración del fármaco en plasma, lo que provee información útil, dado que la cantidad del fármaco en los tejidos, en general, tiene relación con su concentración plasmática.

A. Distribución y eliminación

1. Modelo de un compartimiento (figura 1-7)

- a. El fármaco parece distribuirse instantáneamente después de su administración IV en una sola dosis. Si los mecanismos de eliminación de fármacos, como la biotransformación por enzimas hepáticas y la secreción renal, no están saturados después de una dosis terapéutica, una gráfica semilogarítmica de la concentración plasmática con respecto al tiempo será **lineal**.
- b. La eliminación de fármacos es de **primer orden**; esto es, se elimina una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo. Por ejemplo, se elimina la mitad del fármaco cada 8 horas. La eliminación de casi todos los fármacos es un proceso de primer orden.
- c. La pendiente de la gráfica semilogarítmica es **-k**, donde k es la tasa de eliminación constante y tiene unidades de tiempo, y la intersección en el eje y corresponde a C_0 (Nota: se utiliza C_0 para calcular el V_d de los fármacos que obedecen al modelo de un compartimiento).

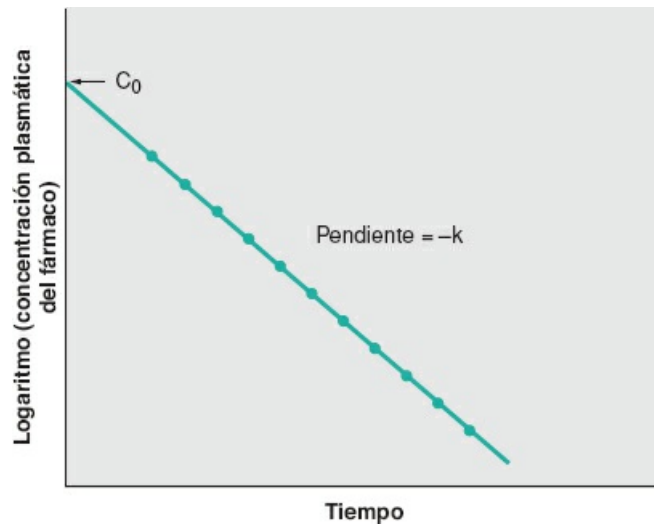


FIGURA 1-7. Modelo de un compartimento de la distribución de los fármacos.

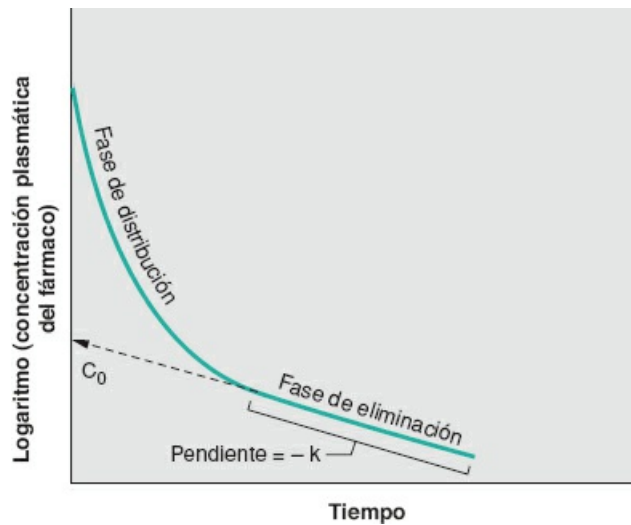


FIGURA 1-8. Modelo de la distribución de fármacos de dos compartimientos.

- d. La concentración del fármaco en plasma (C_t) con relación a la concentración inicial (C_0), en cualquier momento (t) después de su administración, corresponde a**

$$\ln C_t = \ln C_0 - kt$$

y la **relación de las concentraciones en plasma** en cualquiera de dos momentos es resultado de

$$\ln C_2 = \ln C_1 - k(t_2 - t_1)$$

2. **Modelo de dos compartimientos** (figura 1-8)

- El modelo de la distribución de fármacos de dos compartimientos es uno más común de distribución y eliminación de fármacos. Se observan decrementos iniciales rápidos de la concentración plasmática de un fármaco por una **fase de distribución**, el tiempo requerido para que el fármaco alcance un equilibrio en la distribución entre un compartimiento central, como el espacio plasmático, y un segundo compartimiento, como los tejidos y líquidos agregados en los cuales se distribuye. Durante esa fase, la concentración plasmática del fármaco disminuye muy rápido debido a que se está expulsando del cuerpo (p. ej., por metabolismo y eliminación renal), y también porque el fármaco está saliendo del espacio plasmático conforme se distribuye a otros tejidos y compartimientos de líquidos.
- Después de la distribución se observa una disminución lineal en el logaritmo de la concentración del

fármaco, si su **fase de eliminación** es de primer orden. La curva es menos inclinada en esta fase porque ya no hay disminución neta en la concentración plasmática del fármaco por su distribución a los tejidos, que ya concluyó.

- c. Para los fármacos que obedecen al modelo de dos compartimientos, el valor de C_0 obtenido por extrapolación de la fase de eliminación se usa para calcular el V_d y la constante de la velocidad de eliminación, k , se obtiene a partir de la pendiente de la fase de eliminación.
- d. Las expresiones para $\ln C_t$ y CL que se mostraron antes para un modelo de un compartimiento también se aplican durante la fase de eliminación de los fármacos que obedece al modelo de dos compartimientos.

3. Eliminación de primer orden

- a. La eliminación de primer orden contribuye a la de la mayor parte de los fármacos. Se refiere a la eliminación de una fracción constante del fármaco por unidad de tiempo; esto es, la tasa de eliminación es una **función lineal** de la concentración del fármaco en plasma.
- b. Ocurre eliminación de primer orden cuando los sistemas de eliminación no están saturados por el fármaco.

4. Eliminación de orden cero

- a. En este modelo, la gráfica del logaritmo de la concentración plasmática con respecto al tiempo disminuirá en forma cóncava ascendente y se eliminará una cantidad constante del fármaco por unidad de tiempo (p. ej., 10 mg del fármaco debe eliminarse cada 8 horas), lo que se conoce como eliminación de orden cero, o **cinética de orden cero**. (Note que después de un intervalo temporal suficiente para disminuir la concentración del fármaco por debajo del punto de saturación, ocurre una eliminación de primer orden).
- b. Puede ocurrir la eliminación de orden cero cuando las dosis terapéuticas del fármaco rebasan la capacidad de los mecanismos excretores.

B. Semivida ($t_{1/2}$)

- 1. La semivida es el tiempo que se requiere para que la concentración del fármaco en plasma disminuya por 50%. Este concepto se aplica sólo a los fármacos eliminados por **cinética de primer orden**.
- 2. La semivida está determinada por la gráfica del logaritmo de la concentración del fármaco en plasma contra el tiempo para aquellos que se ajustan al modelo de un compartimiento, o de la fase de eliminación de fármacos que se ajustan al modelo de dos compartimientos. En tanto la dosis administrada no rebase la capacidad de los sistemas de eliminación (es decir, no los sature), la semivida se mantendrá constante.
- 3. La semivida tiene relación con la **constante de la tasa de eliminación** (k) por la ecuación $t_{1/2} = 0.693/k$, (es decir, para un decremento notorio en la concentración, la k es alta y $t_{1/2}$ es, por lo tanto, breve) y con el **volumen de distribución** (V_d) y la **depuración** (CL) por la ecuación $t_{1/2} = 0.693 V_d/CL$. Esta relación muestra que los fármacos que se distribuyen ampliamente en el cuerpo (es decir, con V_d alto) requerirán un tiempo prolongado para eliminarse y aquellos para los que el cuerpo tiene una alta capacidad de retiro (es decir, CL elevada) requerirán un tiempo breve para su eliminación.
- 4. Para todas las dosis en las que ocurre la eliminación de primer orden más del 95% del fármaco se eliminará en un intervalo temporal equivalente a cinco semividas. Esto es aplicable para las dosis terapéuticas de casi todos los fármacos.

C. Cinética de dosis múltiples

1. Administración en solución y dosis múltiples repetidas

- a. Si un fármaco se administra IV en forma continua por solución a una velocidad constante de infusión y la eliminación es de primer orden, en un momento dado alcanza una concentración plasmática en estado estable constante, cuando la velocidad de eliminación se vuelve equivalente a la de administración.
- b. Si un fármaco que se elimina por cinética de primer orden se administra repetidamente (p. ej., un comprimido o una inyección cada 8 horas), su concentración plasmática *promedio* aumentará hasta alcanzar una *media* de concentración de **estado estable**. (Esto no ocurrirá con fármacos que muestran

eliminación de orden cero.)

- c. El tiempo requerido para alcanzar el estado estable es equivalente a cinco semividas, independientemente de que la administración sea continua en solución o repetida. **Siempre que se cambie una velocidad de infusión, se requerirán cinco semividas para alcanzar un nuevo estado estable** por cualquier vía de administración.

2. Estado estable después de la administración repetida

- a. Ocurrirá alguna fluctuación en la concentración plasmática, incluso en estado estable.
- b. Las concentraciones estarán en el punto alto del rango de estado estable poco después de administrar una dosis y se encontrarán en un punto bajo inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis. Por lo tanto, por estado estable se refiere a **la concentración plasmática promedio** y el rango de fluctuaciones por arriba y debajo de tal concentración.
- c. La magnitud de las fluctuaciones puede ser controlada por el **intervalo de dosificación**. Un intervalo de dosificación más breve disminuye las fluctuaciones y uno más prolongado las aumenta. Con el cese de la administración de dosis múltiples, si es aplicable la cinética de primer orden, más del 95% del fármaco se eliminará en un intervalo temporal equivalente a cinco vidas medias.

3. Mantenimiento de dosis respuesta

- a. El mantenimiento de dosis respuesta es la dosis de un fármaco requerida por unidad de tiempo para sostener una concentración deseada de estado estable con un efecto terapéutico continuo específico.
- b. Para determinar el mantenimiento de dosis respuesta requerido para mantener una concentración plasmática promedio de estado estable de un fármaco, multiplique la concentración plasmática deseada por CL:

$$\begin{aligned} \text{Mantenimiento de dosis respuesta} &= [\text{fármaco}]_{\text{plasma}} \text{ deseada} \times \text{depuración (CL)} \\ (\text{cantidad/tiempo}) &= (\text{cantidad/volumen}) \times (\text{volumen/tiempo}) \end{aligned}$$

Esta dosis de mantenimiento se expresa en unidades de cantidad de fármaco por unidad de tiempo (p. ej., mg/hora). Se puede comprender esta relación fundamental en la siguiente forma: para permanecer en estado estable, la cantidad de fármaco administrado debe ser equivalente al eliminado; esto es, la velocidad a la que el fármaco se agrega al cuerpo debe ser equivalente a aquella a la que se elimina. Recuerde que la velocidad de eliminación = $CL \times [\text{fármaco}]_{\text{plasma}}$. Por lo tanto, debido a que la dosis de mantenimiento debe ser equivalente a la eliminación para estar en estado estable, también equivale a $CL \times [\text{fármaco}]_{\text{plasma}} \text{ deseada}$.

- c. Si se administra un fármaco el mantenimiento de dosis respuesta, se alcanzará una concentración plasmática de estado estable en 4 a 5 semividas. (Nota: ¡esto corresponde a 4 a 5 semividas, no a 4 o 5 dosis!)

4. Dosis de carga

- a. Puede requerirse inicialmente una gran dosis de carga cuando se debe alcanzar **con rapidez** una concentración terapéutica de un fármaco en plasma (p. ej., una situación que pone en riesgo la vida, donde no se pueden esperar las cinco semividas del fármaco para alcanzar la concentración deseada de estado estable). En esta circunstancia se puede administrar una dosis de carga.
- b. Para calcular la dosis de carga, seleccione la concentración plasmática deseada del fármaco y multiplíquela $\times V_d$:

$$\begin{aligned} \text{Dosis de carga} &= [\text{fármaco}]_{\text{plasma}} \text{ deseada} \times V_d \\ (\text{cantidad o masa}) &= (\text{masa/volumen}) \times (\text{volumen}) \end{aligned}$$

- c. Después de la administración de la dosis de carga (que permite alcanzar con rapidez la concentración plasmática deseada del fármaco) entonces el fármaco podrá ser administrado en la dosis de mantenimiento para conservar su concentración en la cifra de estado estable deseada.

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. La somatostatina interactúa con:

- (A) Un receptor acoplado a la proteína G_i
- (B) Un receptor acoplado a la proteína G_q
- (C) Un conducto iónico activado por ligando
- (D) Una tirosina cinasa activada por un receptor
- (E) Un receptor nuclear intracelular

2. El cortisol es capaz de hacer diana en receptores intranucleares gracias a su capacidad de:

- (A) Reclutar cinasas intracelulares
- (B) Presentar autofosforilación
- (C) Difundirse a través de membranas lipídicas
- (D) Interactuar con la proteína G
- (E) Interactuar con la AC

3. ¿Cuál de los siguientes parámetros se usa para indicar la capacidad de un fármaco de producir el efecto terapéutico deseado en relación con un efecto tóxico?

- (A) Potencia
- (B) Actividad intrínseca
- (C) Índice Terapéutico (IT)
- (D) Eficacia
- (E) Disponibilidad

4. Una mujer de 64 años de edad con antecedente de intervenciones quirúrgicas abdominales múltiples por enfermedad de Crohn acude a un servicio de urgencias con estreñimiento y vómito fecaloide. Se diagnostica obstrucción del intestino delgado y se le lleva al quirófano para lisis de adherencias y resección de la región estenosada. Durante el posoperatorio se observa que la paciente presenta elevación de la presión arterial y se le administra metoprolol oral; sin embargo, no se observa mejora de la afección. Esto se debe probablemente a:

- (A) El efecto de primer paso
- (B) Disminución del paso del fármaco a través del intestino
- (C) Disminución de la irrigación sanguínea GI
- (D) Destrucción del fármaco por el ácido del estómago
- (E) Aumento de la unión a proteínas del fármaco

5. Una característica importante de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con respecto a la acción farmacológica es:

- (A) Alteración de la irrigación sanguínea intestinal
- (B) Aumento de la unión a proteínas de diversos fármacos
- (C) Aumento del volumen de distribución
- (D) Aumento de la eliminación del fármaco

(E) Alteración de la cinética farmacológica

6. ¿Cuál de las siguientes es la denominación utilizada para describir la velocidad de eliminación por metabolismo catalizada por la deshidrogenasa alcohólica cuando la enzima está saturada?

- (A)** Cinética de orden cero
- (B)** Eliminación de primer orden
- (C)** Depuración
- (D)** Biotransformación
- (E)** Redistribución

7. Una mujer de 69 años de edad se encuentra en tratamiento en la unidad de cuidados intensivos por sospecha de septicemia por estafilococos. Para evitar los problemas de una posible resistencia, se le administra empíricamente vancomicina IV mientras esperan los resultados del hemocultivo. La vancomicina es un fármaco de excreción renal. Los estudios de laboratorio sistemáticos revelan una cifra de creatinina de 3.2, que indica insuficiencia renal aguda. ¿Qué consideraciones específicas tendrán que hacerse con respecto a los ajustes del medicamento prescrito?

- (A)** Se tendrá que cambiar a la paciente a un preparado oral de vancomicina (por sonda nasogástrica)
- (B)** Se requerirá la restricción de agua para disminuir el volumen de distribución
- (C)** No se harán cambios del esquema actual, porque el estado de la paciente pone en riesgo su vida y es necesario administrar el fármaco de todos modos
- (D)** La dosis de vancomicina necesitará disminuirse por su mayor acumulación
- (E)** Tendrán que hacerse ajustes de dosis porque la paciente se encuentra actualmente bajo ventilación asistida

8. Las reacciones de glucuronidación:

- (A)** Se consideran reacciones de fase 1
- (B)** Requieren un centro activo como sitio de conjugación
- (C)** Incluyen la actividad enzimática de la deshidrogenasa alcohólica
- (D)** Se localizan en las mitocondrias y son inducibles por fármacos
- (E)** Requieren del fosfato del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NADPH) para la reacción enzimática

9. Una mujer de 38 años de edad acude al psiquiatra solicitando el uso de un medicamento antidepresivo diferente, ya que no siente que el actual le ayude. Incluso se sintió tan deprimida que empezó a tomar alcohol en forma cuantiosa en el último par de meses. El doctor desea probar con imipramina, sin embargo, puesto que se sabe que este fármaco presenta un efecto extenso de primer paso, ordena pruebas de función hepática antes de prescribirlo, dada la reciente historia de uso de alcohol de la paciente ¿cuál es el motivo de esta decisión del médico?

- (A)** En presencia de disfunción hepática los fármacos con metabolismo elevado de primer paso alcanzan concentraciones sistémicas altas
- (B)** Los resultados de las pruebas de función hepática revelarán una susceptibilidad particular al fármaco
- (C)** La biodisponibilidad de la imipramina aumenta por la fracción del fármaco que se retira en el primer paso
- (D)** El fármaco se metaboliza más rápidamente por el hígado cuando las concentraciones de aminotransferasas hepáticas están elevadas
- (E)** La solubilidad del fármaco se ve afectada ante el daño hepático

10. Un hombre de 43 años de edad que recientemente fue cesado de un trabajo con buen ingreso decide suicidarse e ingiere una gran cantidad de su medicamento anticonvulsivo, fenobarbital. Su esposa lo encuentra durmiendo en casa, pero nota que presenta disminución de la respiración, temperatura corporal baja y eritema. Lo lleva a SU donde se le diagnostica apropiadamente una sobredosis de barbitúricos. Se le administra bicarbonato para alcalinizar la orina. ¿Cómo ayuda la alcalinización de la orina con bicarbonato a contrarrestar los efectos tóxicos del fenobarbital en estas circunstancias?

- (A) Aumenta la filtración glomerular
- (B) Disminuye la secreción tubular proximal
- (C) Disminuye la reabsorción tubular distal
- (D) Aumenta el metabolismo del fármaco
- (E) Disminuye los efectos secundarios indeseados

11. Se prescribe eritromicina cada 6 horas debido a su semivida breve. El motivo para este esquema de dosificación frecuente es:

- (A) Alcanzar la concentración plasmática de estado estable del fármaco
- (B) Evitar la toxicidad del fármaco por su bajo índice terapéutico (IT)
- (C) Ayudar a una distribución más completa del fármaco
- (D) Inhibir el metabolismo de primer paso del fármaco
- (E) Asegurar que la concentración del fármaco se mantenga constante con respecto al tiempo

12. Un niño de 13 años de edad presenta dos convulsiones tónico crónicas en una semana. Se le diagnostica epilepsia y se inicia tratamiento con fenitoína. Para alcanzar una concentración apropiada del fármaco en plasma, se le administra primero una dosis de carga, seguida por una de mantenimiento. Se vigila con frecuencia la concentración plasmática de la fenitoína para ajustar la dosis de mantenimiento según sea necesario ¿cuál es el motivo de este esquema?

- (A) Si se administra el fármaco a un mantenimiento de dosis respuesta, se alcanzará una concentración de estado estable después de dos semividas
- (B) Se administra una dosis de carga para alcanzar la concentración plasmática deseada rápidamente
- (C) El mantenimiento de dosis respuesta por lo general no equivale a la de eliminación, que es el motivo por el que se requiere una dosis de carga
- (D) La dosis de carga del fármaco no depende del volumen de distribución, en tanto la de mantenimiento sí
- (E) El mantenimiento de dosis respuesta no depende de la depuración del fármaco, en tanto la dosis de mantenimiento de carga sí

13. Una mujer de 78 años de edad inicia tratamiento con digoxina por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Su dosis inicial es de 0.25 mg. Se determina la C_0 obtenida por extrapolación de la fase de eliminación de 0.05 mg/L. ¿Cuál es el volumen de distribución aparente de la paciente?

- (A) 0.5 L
- (B) 0.2 L
- (C) 0.0125 L
- (D) 1 L
- (E) 5 L

14. Un fármaco tiene un volumen de distribución de 50 L y presenta eliminación de orden 0 a razón de 2 mg/hora ante concentraciones plasmáticas > 2 mg/L. Si un paciente se lleva al servicio de urgencias (SU) con una concentración plasmática de 4 mg/L del fármaco ¿qué tiempo se requerirá (en horas) para la que concentración plasmática disminuya 50%?

- (A) 1
- (B) 2
- (C) 10
- (D) 25
- (E) 50

15. Usted administra un comprimido de 100 mg del fármaco X a un paciente cada 24 horas y alcanza una concentración plasmática promedio de 10 mg/L de estado estable. Si usted cambia el esquema de dosis a un

comprimido de 50 mg cada 12 horas ¿cuál será la concentración plasmática resultante promedio (mg/L) del fármaco después de 5 semividas?

- (A) 2.5
- (B) 5
- (C) 10
- (D) 20
- (E) 40

16. Después de la administración IV las velocidades iniciales de distribución del fármaco a diferentes tejidos depende principalmente de ¿cuál de los siguientes parámetros?

- (A) Irrigación sanguínea de los tejidos
- (B) Contenido de grasa de los tejidos
- (C) Grado de ionización del fármaco en los tejidos
- (D) Transporte activo del fármaco fuera de diferentes tipos celulares
- (E) Depuración específica del órgano

17. Se administra un preparado en forma de profármaco. Éste aumenta la expresión del sistema del citocromo P450, que lo convierte a su forma activa Con la administración activa del profármaco ¿Cuál de los siguientes fenómenos se observará?

- (A) La potencia disminuirá
- (B) La potencia aumentará
- (C) La eficacia disminuirá
- (D) La eficacia aumentará

18. ¿Qué subfamilia del sistema citocromo P450 se encarga de la fracción más alta de interacciones clínicamente importantes de fármacos como resultado del metabolismo?

- (A) CYP1A
- (B) CYP2A
- (C) CYP3A
- (D) CYP4A
- (E) CYP5A

19. En la mayoría de los pacientes un antibiótico se elimina en 25% por medio del metabolismo hepático, 50% por filtración renal y 25% por excreción biliar. Si la dosis de mantenimiento normal es =10 mg/h, ¿qué velocidad de dosis aplicará usted a un paciente normal con una depuración de creatinina de 12? (asuma que las depuraciones hepática y biliar son normales)

- (A) 2.5 mg/hora
- (B) 5.0 mg/hora
- (C) 6.0 mg/hora
- (D) 7.5 mg/hora
- (E) 20 mg/hora

20. Si la dosis de mantenimiento oral de un fármaco se mantiene constante ¿cuál será el efecto de aumentar su biodisponibilidad?

- (A) Aumento de la semivida para la eliminación de primer orden
- (B) Disminución de la velocidad constante de eliminación de primer orden
- (C) Aumento de la concentración plasmática en estado estable
- (D) Disminución de la depuración corporal total
- (E) Aumento del volumen de distribución

21. Se administra a un paciente una dosis de mantenimiento oral del fármaco calculada para alcanzar una concentración plasmática de estado estable de 5 µg/L. Después de dosificar al paciente por un tiempo suficiente para alcanzar el estado estable, la concentración plasmática promedio del fármaco es de 10 µg/L. El decremento de ¿cuál de los siguientes parámetros explica esta concentración plasmática mayor de la prevista del fármaco?

- (A) Biodisponibilidad
- (B) Volumen de distribución
- (C) Depuración
- (D) Semivida

22. La administración de una dosis de carga IV del fármaco X a un paciente origina una concentración plasmática inicial de 100 µg/L. En la siguiente tabla se ilustra la concentración plasmática de X en función de tiempo, después de la dosis de carga inicial

Tiempo (horas)	Concentración plasmática (µg/L)
0	100
1	50
5	25
9	12.5

¿Cuál es la semivida (en horas) del fármaco X?

- (A) 1
- (B) 2
- (C) 4
- (D) 5
- (E) 9

23. ¿Cuál de los siguientes factores determinará el número de complejos fármaco-receptor?

- (A) Eficacia del fármaco
- (B) Afinidad del fármaco por el receptor
- (C) IT del fármaco
- (D) Semivida del fármaco
- (E) Velocidad de secreción renal

24. ¿Cuál de los siguientes es una acción de un antagonista no competitivo?

- (A) Altera el mecanismo de acción de un agonista
- (B) Altera la potencia de un agonista
- (C) Desvía la curva de dosis-respuesta de un agonista a la derecha
- (D) Disminuye la respuesta máxima a un agonista
- (E) Se une al mismo sitio del receptor que el agonista

25. La depuración renal de un fármaco, que tiene un peso molecular de 350 y está 20% unido a proteínas plasmáticas, es de 10 ml/min. Tiene máxima probabilidad que la excreción renal de éste fármaco implique:

- (A) Filtración glomerular
- (B) Secreción tubular activa
- (C) Reabsorción tubular pasiva
- (D) Tanto filtración glomerular como secreción tubular activa
- (E) Tanto filtración glomerular como reabsorción tubular pasiva

Respuestas

- 1. La respuesta es A.** La somatostatina se une a un receptor acoplado a la proteína G_i , con inicio del intercambio de GTP por GDP, que inhibe la AC y disminuye la producción de AMPc. El receptor acoplado a la proteína G_q es un ejemplo de la vía de la fosfolipasa C, donde la interacción con el ligando aumenta la actividad de la fosfolipasa C y la activación de la proteína cinasa C en un momento dado a través de la vía de PIP_2 e IP_3 . Esto se ejemplifica por la interacción de la epinefrina con su receptor. El conducto iónico activado por ligando es un ejemplo de la interacción del ligando específico con un conducto iónico, que permite el paso de iones. La acetilcolina es un ejemplo de esta interacción. La tirosina cinasa activada por el receptor se ejemplifica por la insulina, donde la unión del ligando a la tirosina cinasa específica lleva a una serie de reacciones dentro de la célula; por último, el receptor nuclear intracelular se ejemplifica por el cortisol, que se une a él y ejerce sus efectos sobre la replicación del DNA.
- 2. La respuesta es C.** La capacidad de hacer diana en los receptores intracelulares depende de la capacidad del ligando de cruzar barreras lipídicas, como la membrana nuclear. El reclutamiento de cinasas intracelulares se caracteriza por algunas tirosina cinasas activadas por el receptor. La auto-fosforilación es una característica de muchas cinasas diferentes. Las interacciones con la proteína G y AC son características de los receptores de membrana.
- 3. La respuesta es C.** El litio es ejemplo de un fármaco con muy bajo índice terapéutico (IT), que requiere vigilancia frecuente de la concentración plasmática para alcanzar el equilibrio entre el efecto deseado y la toxicidad indeseada. La potencia del fármaco es la cantidad necesaria de éste para inducir una respuesta deseada. La actividad intrínseca del fármaco es la capacidad de activar una respuesta. La eficacia del fármaco es el efecto máximo que se puede alcanzar en un paciente bajo condiciones determinadas. La biodisponibilidad del fármaco es la fracción de éste que alcanza la corriente sanguínea sin alteración.
- 4. La respuesta es B.** Se requiere el paso adecuado del fármaco por el intestino para observar sus efectos, debido a que gran parte de la absorción ocurre en el intestino delgado. Después de una operación abdominal extensa, en especial la que implica la resección de una porción del intestino delgado, el paso del fármaco puede ser más lento o incluso detenerse durante un periodo. Las intervenciones quirúrgicas abdominales rara vez dan como resultado menor irrigación sanguínea del intestino y esas operaciones no influyen en la unión a proteínas o el efecto de primer paso. La destrucción del fármaco por el ácido del estómago no depende de una operación intraabdominal.
- 5. La respuesta es C.** Debido al edema por ascitis del paciente, el volumen aparente de distribución aumentará, lo que puede requerir pequeños ajustes a sus dosis usuales de medicamento. Los estados edematosos no influyen en la irrigación sanguínea gastrointestinal (GI) ni afectan sus interacciones fármaco-proteína. La eliminación del fármaco puede hacerse más lenta ante la exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), no aumentar. La cinética de los fármacos en general no cambia en los estados edematosos.
- 6. La respuesta es A.** El alcohol es uno de los fármacos que sigue una cinética de orden 0 (p. ej., concentraciones mayores del fármaco no se degradan porque la enzima involucrada en su metabolismo es saturable). En la eliminación de primer orden, su velocidad en realidad depende de la concentración del fármaco multiplicada por la constante de proporcionalidad. La depuración es una medida de la capacidad del cuerpo de retirar el fármaco. La biotransformación simplemente se refiere al mecanismo general de eliminación de un fármaco en particular. La redistribución es uno de los posibles destinos de un fármaco, que suele terminar con la acción farmacológica.
- 7. La respuesta es D.** Puesto que la vancomicina se elimina por vía renal, es necesario considerar el estado de

la función renal cuando se prescribe tal fármaco, debido a que se puede acumular o producir efectos secundarios tóxicos indeseables. El cambio de la vancomicina a un preparado oral disminuirá su biodisponibilidad. No hay índices de que el paciente se encuentre en un estado de mayor volumen de distribución (como el edema) y la restricción de agua tendrá un efecto notorio sobre el volumen de distribución aparente. Se necesitan cambios del esquema conductual debido a la insuficiencia renal del paciente y esto tiene que hacerse al margen de la urgencia. El hecho de que el paciente esté bajo ventilación asistida puede indicar que necesita hidratación adicional por las mayores pérdidas insensibles, pero esto no tiene nada que ver directamente con su dosis de vancomicina.

8. **La respuesta es B.** Las reacciones de glucuronidación que se consideran de fase II requieren un centro activo (un grupo funcional) como sitio de conjugación. Las reacciones de fase I son de biotransformación, no de conjugación. La deshidrogenasa alcohólica es un ejemplo de reacción de fase I. Las enzimas de la reacción de fase II se localizan en el retículo endoplásmico, no en las mitocondrias. Se requiere el fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH) para la hidroxilación aromática, un ejemplo de reacción de fase I.
9. **La respuesta es A.** Metabolismo de primer paso simplemente significa el recorrido de una sustancia a través de la circulación porta, antes de alcanzar la circulación sistémica. Ante una disfunción hepática, las concentraciones de los fármacos pueden alcanzar cifras mayores. En general, no se usan las pruebas de función hepática para deducir la susceptibilidad de un paciente al fármaco. La biodisponibilidad del fármaco está disminuida, no aumentada, por la fracción retirada después del primer paso por el hígado. Los fármacos suelen ser fragmentados menos rápidamente cuando las enzimas hepáticas están elevadas (lo que indica disfunción hepática). La solubilidad de los fármacos no tiene relación con el daño hepático.
10. **La respuesta es C.** Las alteraciones del pH urinario afectan la reabsorción tubular distal de los fármacos con tratamiento iónico, que modifica la ionización de ácidos y bases débiles. Puesto que el fenobarbital es un ácido débil, aumentar el pH de la orina incrementará el porcentaje de fármaco en forma ionizada y lo “atrapará” en el ultrafiltrado debido a que las moléculas cargadas no pueden reabsorberse de retorno por las membranas en el túbulo hacia el plasma. Este “atrapamiento” en el ultrafiltrado causa entonces un incremento neto de la eliminación del fármaco en la orina. Otros mecanismos renales no se afectarán porque: a) La filtración glomerular depende principalmente del tamaño del fármaco así como de su unión a proteínas y b) la secreción tubular proximal no se afectará por la alcalinización de la orina dado que ese proceso depende de la disponibilidad de transportadores.
11. **La respuesta es A.** Los esquemas de dosificación de fármacos se ajustan de acuerdo con sus semividas para alcanzar una concentración plasmática de estado estable. El intento de eliminar la toxicidad del fármaco por su bajo índice terapéutico (IT) representa un escenario poco probable, ya que para disminuir la toxicidad de un fármaco con un IT bajo se tendría que disminuir la dosis, no aumentarla. La distribución del fármaco, en general, no se afecta por el esquema de dosis. Tampoco se afecta por el metabolismo de primer paso. Ocurre alguna fluctuación de la concentración plasmática incluso en estado estable; es la concentración promedio con respecto al tiempo diana del estado estable.
12. **La respuesta es B.** El motivo para la dosis de carga es dar al paciente una cantidad suficiente de un medicamento para alcanzar con rapidez el efecto deseado, que es necesario en algunas circunstancias, como la prevención de convulsiones adicionales. Cuando se administra un fármaco a la dosis de mantenimiento, se alcanza el estado estable después de casi cinco semividas. La dosis de mantenimiento suele ser equivalente a la velocidad de eliminación. La dosis de carga depende del volumen de distribución, en tanto la dosis de mantenimiento depende de la depuración del fármaco.
13. **La respuesta es E.** Para calcular el volumen de distribución use la fórmula donde la dosis del fármaco se divide entre la concentración plasmática. En este caso, se dividen 0.25 mg/L entre 0.5 mg/L, con el resultado de 5 L para el volumen de distribución.
14. **La respuesta es E.** Para que la concentración plasmática de un fármaco disminuya 50%, se debe eliminar

la mitad del fármaco presente en el cuerpo. La cantidad del fármaco en el cuerpo inicialmente corresponde al volumen de distribución multiplicado por la concentración plasmática ($50 \text{ L} \times 4 \text{ mg/L} = 200 \text{ mg}$). Cuando la concentración plasmática disminuye a 2 mg/L , el cuerpo contendrá 100 mg del fármaco ($50 \text{ L} \times 2 \text{ mg/L} = 100 \text{ mg}$). Puesto que el cuerpo elimina el fármaco a una velocidad de 2 mg/hora , requerirá 50 horas para eliminar 100 miligramos .

15. **La respuesta es C.** Un comprimido de 100 mg cada 24 horas corresponde a una velocidad de dosis de 4.17 mg/hora ($100/24 = 4.17$) que es la misma de un comprimido de 50 mg cada 12 horas ($50/12 = 4.17$). Por lo tanto, la concentración plasmática promedio se mantendrá igual, pero *la disminución* de ambos, dosis e intervalo, disminuirá la variación pico de la concentración plasmática.
16. **La respuesta es A.** La *velocidad inicial* de distribución de un fármaco a un tejido depende principalmente de la velocidad de irrigación sanguínea de dicho tejido. Con tiempos más prolongados, sin embargo, un fármaco puede presentar redistribución hacia varios tejidos, p. ej., un fármaco muy lipofílico puede concentrarse en el tejido adiposo con el transcurso del tiempo.
17. **La respuesta es B.** La inducción del sistema del citocromo P450 después de la administración crónica aumentará la conversión del profármaco inactivo a su forma activa. Esto desviará la curva de dosis respuesta del profármaco a la izquierda, (p. ej., aumentará su potencia) sin cambiar su eficacia.
18. **La respuesta es C.** La subfamilia CYP3A se encarga de casi 50% de la actividad total del citocromo P450 presente en el hígado y se calcula es causa de casi la mitad de las interacciones farmacológicas indeseadas importantes en la clínica que son resultantes del metabolismo.
19. **La respuesta es D.** La dosis de mantenimiento = (depuración) $\times$ (concentración plasmática) deseada, y la depuración total corresponden a la suma de las depuraciones de órganos individuales. En la mayoría de los pacientes, el metabolismo hepático, la filtración renal y la excreción biliar contribuyen con 25 , 50 y 25% de la depuración corporal total, respectivamente. Puesto que la depuración de creatinina en este paciente indica que la filtración renal es sólo de la mitad de lo normal, la depuración renal del fármaco disminuirá a la mitad. Esto significa que la depuración corporal total será de 75% de la normal (25% hepática, 25% renal y 25% biliar). Por lo tanto, la dosis debería también corresponder al 75% de la estándar.
20. **La respuesta es C.** Si la velocidad de dosificación oral es constante pero la biodisponibilidad aumenta, la fracción de la dosis administrada que alcanza la circulación general sin alteración aumenta. Esto a su vez incrementará la concentración plasmática en estado estable.
21. **La respuesta es C.** La concentración plasmática en estado estable del fármaco = (dosis de mantenimiento)/(depuración). Así, la disminución en la depuración aumentará la concentración plasmática del fármaco, en tanto que un incremento en cualquiera de los otros parámetros *disminuirá* la concentración plasmática en estado estable.
22. **La respuesta es C.** La inspección de los valores de concentración plasmática indica que la semivida del fármaco no se hace constante hasta 1 a 9 h después de la administración. La concentración del fármaco disminuye a la mitad (de 50 a $25 \mu\text{g/L}$) entre las horas 1 y 5 (un intervalo de 4 horas), y nuevamente decrece a la mitad (de 25 a $12.5 \mu\text{g/L}$ entre las 5 y 9 horas (otra vez, un intervalo de 4 horas). Esto indica que la semivida del fármaco es de 4 horas . El rápido decremento de la concentración plasmática en las horas 0 a 1 , seguido por uno más lento (y una semivida constante) a continuación (indica que este fármaco obedece a un modelo de dos compartimentos), con una fase de distribución inicial seguida de una de eliminación. La semivida siempre es determinada por los datos de la fase de eliminación.
23. **La respuesta es B.** La afinidad del receptor por el fármaco determinará el número de complejos receptor-fármaco formados. La eficacia es la capacidad del fármaco de activar al receptor después de que ocurre la unión. El índice terapéutico (IT) tiene relación con la seguridad del fármaco. La semivida y la secreción son propiedades de eliminación y no influyen en la formación de complejos fármaco-receptor.

- 24. La respuesta es D.** Un antagonista no competitivo disminuye la magnitud de la respuesta a un agonista, pero no altera su potencia (p. ej., la DE_{50} permanece sin cambios). Un antagonista competitivo interactúa con el sitio de unión del agonista.
- 25. La respuesta es E.** Este fármaco presentará filtración y reabsorción pasiva. Debido a que su peso molecular es pequeño, la forma libre se filtrará. Dado a que 20% del fármaco está unido a proteínas plasmáticas, 80% se encuentra libre y está disponible para la filtración, que ocurrirá a razón de 100 ml/min (es decir, 0.8×125 ml/min; 125 ml/min es la tasa de filtración glomerular [TFG] normal). Una depuración de 10 ml/min debe indicar que la mayor parte del fármaco filtrado se reabsorbe.

Fármacos que actúan en el sistema nervioso autónomo

I. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO EFERENTE

A. El sistema nervioso autónomo (SNA) controla la **actividad involuntaria** (figura 2-1 y tabla 2-1)

1. Sistema nervioso parasimpático (SNP)

- a. En las regiones craneal y sacra de la médula espinal se originan axones preganglionares largos de las neuronas y, con pocas excepciones, hacen sinapsis con neuronas de los ganglios localizados cerca o dentro del órgano inervado.
- b. Axones posganglionares cortos inervan el músculo cardíaco, el músculo liso bronquial y las glándulas exocrinas.
- c. La inervación parasimpática predomina sobre la simpática en las glándulas salivales, lagrimales y el tejido eréctil.

2. Sistema nervioso simpático (SNS)

- a. En las regiones torácica y lumbar de la médula espinal se originan axones preganglionares breves de las neuronas y hacen sinapsis con neuronas de los ganglios localizados fuera, pero cerca, de la médula espinal. La médula suprarrenal, considerada anatómicamente como un ganglio modificado, es inervada por axones preganglionares simpáticos.
- b. Los axones posganglionares largos inervan muchos de los mismos tejidos y órganos que el SNP.
- c. La inervación de las **glándulas sudoríparas termorreguladoras** es simpática desde el punto de vista anatómico, pero las fibras nerviosas posganglionares son colinérgicas, pues secretan acetilcolina (ACh) como su neurotransmisor.

3. Sistema nervioso intestinal

- a. Considerado como una tercera rama del SNA.
- b. Un complejo neural semiautónomo muy organizado, localizado en el **sistema gastrointestinal (GI)**.
- c. Recibe axones preganglionares del SNP y posganglionares del SNS.
- d. Sus terminales nerviosas contienen péptidos y purinas como neurotransmisores.

B. El sistema nervioso somático (figura 2-1) controla la **actividad voluntaria**. Este sistema contiene axones largos que se originan en la médula espinal e inervan directamente al músculo estriado esquelético.

C. Neurotransmisores de los sistemas nerviosos autónomo y somático (figura 2-1)

1. Acetilcolina (ACh)

- a. La ACh es liberada de las terminaciones nerviosas por exocitosis.
- b. La ACh es el neurotransmisor entre la sinapsis de los ganglios en el SNS y SNP, y las de los tejidos inervados por el SNP y el sistema nervioso somático.
- c. La ACh se sintetiza en las terminaciones nerviosas por acción de la enzima citoplásmica, acetiltransferasa de colina, que cataliza el transporte de un grupo acetato de la acetilcoenzima A a la colina, que ha sido acarreada al interior de neuronas “colinérgicas” por un transportador de membrana

dependiente del sodio. La ACh sintetizada se transporta del citoplasma a transportadores asociados con vesículas.

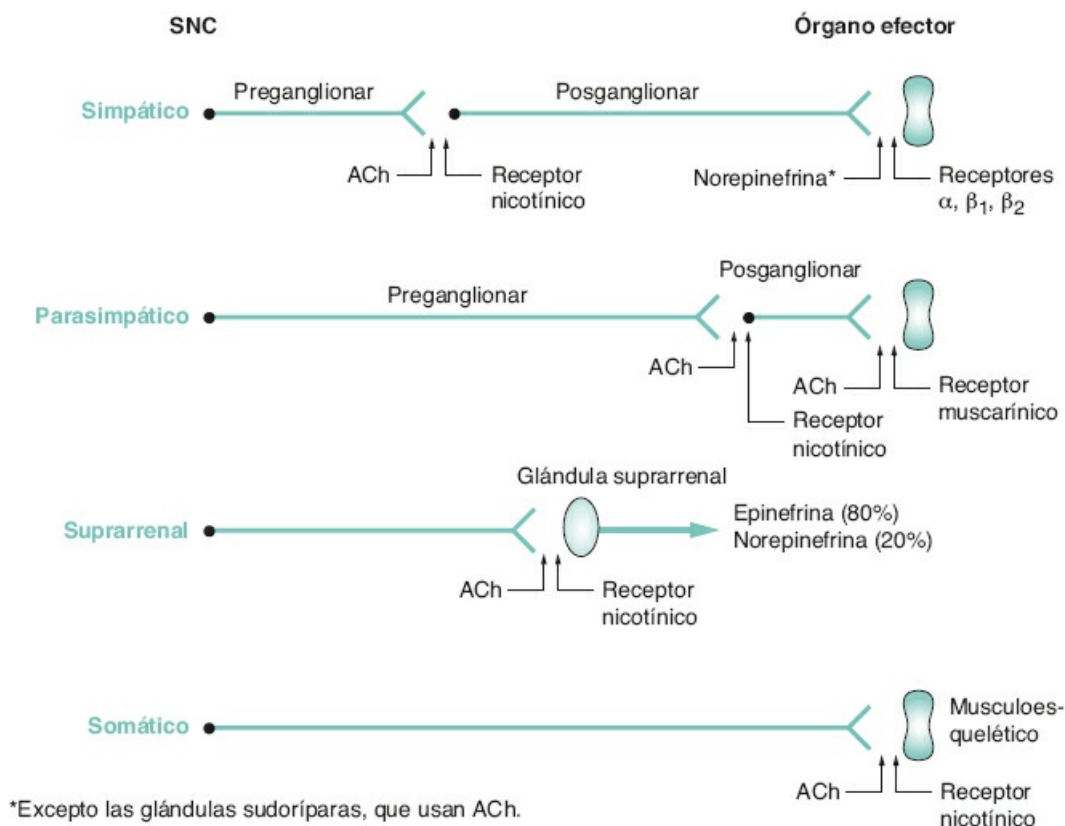


FIGURA 2-1. Organización del sistema nervioso autónomo.

- d. La ACh se almacena en vesículas de terminales nerviosas, se libera a través de exocitosis dependiente del calcio por intervención de los potenciales de acción. Al secretarse, una etapa bloqueada por la **toxina botulínica**, la ACh es hidrolizada e inactivada con rapidez por la acetilcolinesterasa tisular (AChE) y también por la butirilcolinesterasa inespecífica (seudocolinesterasa), con colina y acetato como productos.
- e. La ACh no se administra por vía parenteral para fines terapéuticos porque se hidroliza casi instantáneamente por la butirilcolinesterasa.
2. La **norepinefrina** y la **epinefrina** son **catecolaminas**, que poseen un núcleo catecol y una cadena lateral etilamina.
 - a. Almacenaje y secreción
 - (1) La norepinefrina se almacena en vesículas, que a través de un proceso dependiente del calcio liberan su contenido por exocitosis desde las terminaciones nerviosas posganglionares del SNS (excepto en las glándulas sudoríparas termorreguladoras, donde la ACh es el neurotransmisor).
 - (2) La norepinefrina también procede de un cúmulo citoplásmico no vesicular que es liberado por aminas simpaticomiméticas de acción indirecta (p. ej., **tiramina**, **anfetamina**, **efedrina**) por un proceso que no depende del calcio.
 - (3) La norepinefrina y algo de epinefrina se secretan de las terminaciones nerviosas adrenérgicas en el cerebro. En la periferia, la epinefrina junto con algo de norepinefrina constituye la catecolamina principal liberada de las células cromafines de la médula suprarrenal hacia la circulación general, donde actúan como hormonas.
 - b. Biosíntesis de las catecolaminas (figura 2-2)
 - (1) En terminaciones nerviosas presinápticas la tirosina se hidroxila por acción de la hidroxilasa de tirosina, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de las catecolaminas, para formar

dihidroxifenilalanina (dopa); la dopa es descaboxilada después por la descarboxilasa de dopa para formar dopamina.

t a b l a 2-1 Acciones del sistema nervioso autónomo sobre órganos efectores seleccionados		
Efector	Acción de la división simpática (toracolumbar)	Acción de la división parasimpática (craneosacra)
Ojo (pupila)	Dilatación (ex)	Constricción (ex)
Corazón		
Frecuencia	Aceleración (ex)	Enlentecimiento (in)
Contractilidad	Aumento (ex)	Disminución (in)
Arteriolas		
Piel y la mayor parte de otras	Constricción (ex)	—
En el músculo esquelético	Dilatación (ex)	—
Glándulas		
Salivales	Secreción viscosa (ex)	Secreción acuosa (ex)
Lagrimales	—	Secreción (ex)
Sudoríparas	Secreción (ex)	—
Músculo bronquial	Relajación (in)	Contracción (ex)
Intestinos		
Pared muscular	Relajación (in)	Contracción (ex)
Esfínteres	Contracción (ex)	Relajación (in)
Vejiga		
Fondo	Relajación (in)	Contracción (ex)
Trígono; esfínter	Contracción (ex)	Relajación (in)
Pene	Eyacuación (ex)	Erección (in)
Útero	Relajación (in)	—
Metabolismo		
Hígado	Gluconeogénesis (ex)	—
	Glucogenólisis (ex)	—
Riñón	Secreción de renina (ex)	—
Células grasas	Lipólisis (ex)	—

ex, excitatoria; in, inhibitoria; —, innervación no importante desde el punto de vista funcional.

- (2) La dopamina se transporta hacia las vesículas, un paso que es bloqueado por la **reserpina**, donde se hidroxila en la cadena lateral por la dopamina β -hidroxilasa para formar norepinefrina.
- (3) En ciertas zonas del cerebro y en la médula suprarrenal, la norepinefrina es metilada en el grupo amino de la cadena lateral por la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT) para formar epinefrina.

c. Terminación

- (1) La acción de **norepinefrina** es terminada principalmente por su **transporte activo** desde el citoplasma hacia la terminal nerviosa por un transportador de norepinefrina (**captación 1**), un proceso que es inhibido por la **cocaína** y los agentes antidepresivos tricíclicos, como la **imipramina**. La **norepinefrina** es transportada entonces por un segundo sistema acarreador hacia vesículas de almacenamiento, como la **dopamina** y la **serotonina**, un proceso que también es bloqueado por la **reserpina**.
- (2) Otro sistema de transporte activo (**captación 2**) se localiza en las células de la glía y de músculo liso.
- (3) Hay algo de **difusión simple** que la aleja de la sinapsis.
- (4) La **norepinefrina** y la **epinefrina** también se desaminan oxidativamente por acción de la **oxidasa mitocondrial de monoaminas (MAO, monoamine oxidase)** en las terminaciones nerviosas y las células efectoras, sobre todo en el hígado e intestino.
- (5) Las células nerviosas y las efectoras contienen **catecol-O-metil transferasa (COMT)**, enzima encargada de la fragmentación de las catecolaminas. Sus metabolitos, que incluyen el **ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico**, proveen una medida del recambio de catecolaminas en el cuerpo.

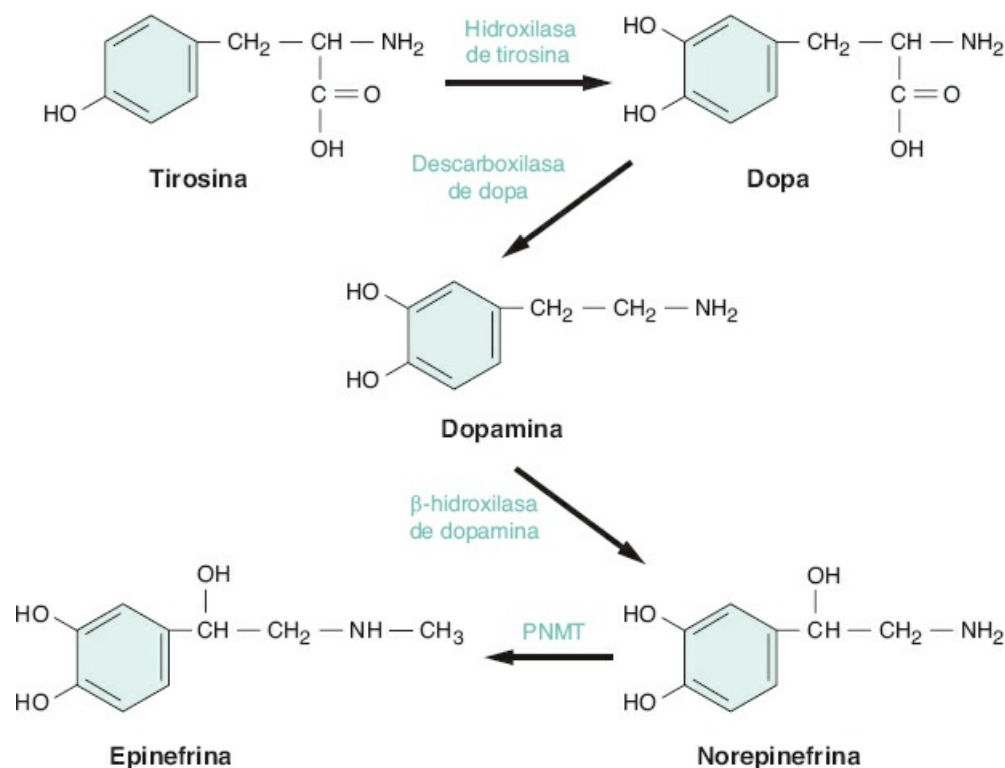


FIGURA 2-2. Biosíntesis de catecolaminas.

D. Receptores del sistema nervioso

1. Colinorreceptores

a. Receptores nicotínicos: son colinorreceptores activados por el alcaloide nicotina (figura 2-1).

- (1) Los receptores nicotínicos se localizan en las uniones mioneurales de los nervios somáticos y el músculo esquelético (N_M), los ganglios autónomos (N_C), incluidas la médula suprarrenal y ciertas zonas del cerebro.
- (2) Los receptores nicotínicos son un componente del polipéptido transmembrana postsináptico, que forma un canal iónico selectivo de cationes con **compuerta de ligando** (p. ej., regulados) (ver figura 1-1A). La unión de ACh al receptor causa apertura del canal iónico e influjo de iones (sodio) a través de la membrana celular. Este flujo de carga positiva despolariza la membrana postsináptica.
- (3) En el músculo esquelético, la ACh interactúa con receptores nicotínicos para producir despolarización de la membrana y un potencial de acción propagado a través de los túbulos transversos del músculo esquelético. Esto da como resultado la liberación de CA^{2+} desde el retículo sarcoplásmico y, a través de una serie adicional de sucesos químicos y mecánicos, la **contracción muscular**. La hidrólisis de ACh por la AChE da como resultado la repolarización de la célula muscular.
 - (a) La presencia continua de un agonista de nicotina, como la **succinilcolina**, en los receptores nicotínicos, o una estimulación colinérgica excesiva, pueden llevar a un **“bloqueo de la despolarización”** (bloqueo de fase 1), donde la despolarización normal es seguida por despolarización persistente. Durante el bloqueo de fase I el músculo esquelético no responde a estimulación neuronal o directa.
 - (b) Los antagonistas selectivos del receptor nicotínico, **tubocurarina** y **trimetafán**, pueden bloquear el efecto de ACh en el músculo esquelético y los ganglios autonómicos, respectivamente.

b. Receptores muscarínicos: son colinorreceptores activados por el alcaloide muscarina (figura 2-1).

- (1) Los receptores muscarínicos se localizan en numerosas células efectoras autonómicas, que

incluyen las células del músculo auricular cardiaco y las de los nodos senoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), el músculo liso, las glándulas exocrinas y el endotelio vascular (en su mayor parte de arteriolas), aun sin que este último reciba inervación parasimpática, al igual que ciertas zonas del cerebro.

- (2) Los receptores muscarínicos constan de al menos cinco **subtipos (M_1 – M_5)**. Los receptores muscarínicos M_1 se encuentran en las neuronas simpáticas posganglionares; los receptores M_2 se encuentran en los músculos cardiaco y liso; los receptores M_3 se encuentran en células glandulares (p. ej., parietales gástricas), el endotelio y el músculo liso vasculares. Los receptores M_5 se encuentran en el endotelio vascular. Los cinco subtipos de receptores, incluidos los M_4 , se encuentran en las neuronas del SNC.
- (3) La ACh interactúa con los colinorreceptores muscarínicos, **M_1 , M_3 y M_5** , para aumentar el **recambio de fosfatidilinositol (PI)** y la **movilización de Ca^{2+}** (ver figura 1-1D).
 - (a) Por activación de la **proteína G (G_q)**, la interacción de ACh con los colinorreceptores muscarínicos M_1 y M_3 estimula a la **fosfodiesterasa del polifosfatidilinositol (fosfolipasa C)**, que hidroliza el PI hasta **trifosfato de inositol (IP_3)** y **diacilglicerol (DAG)**.
 - (b) El **IP_3 moviliza el Ca^{2+} intracelular** desde los retículos endoplasmático y sarcoplásmico, y activa a las enzimas y los procesos celulares regulados por Ca^{2+} .
 - (c) La **DAG activa a la proteína cinasa C**, lo que da como resultado la fosforilación de las enzimas celulares y otros sustratos proteínicos y el **influjo de calcio extracelular**, que da lugar a la activación de los elementos contráctiles en el músculo liso.
- (4) La ACh también interactúa con los **colinorreceptores muscarínicos, M_2 y M_4** , para **activar la proteína G (G_i)**, lo que lleva a la **inhibición** de la actividad de la **adelinato ciclasa** con concentraciones disminuidas de AMP cíclico (AMPC) y **aumento de la conductancia de K^+** con hiperpolarización de la célula efectora.
- (5) Los agonistas colinérgicos actúan sobre los **receptores muscarínicos M_3 de las células endoteliales** para promover la secreción de **óxido nítrico (NO)**, que se difunde al **músculo liso vascular** para activar a la guanilato de ciclasa, incrementar el GMPc y producir **relajación**.

2. Receptores adrenérgicos (figura 2-1)

a. Receptores adrenérgicos α

- (1) Los receptores adrenérgicos α se clasifican en dos subgrupos principales (hay subtipos de cada subgrupo). Los **receptores α_1** se localizan en las células efectoras **postsinápticas**, sobre todo en el músculo liso vascular, donde las respuestas son principalmente excitatorias; los **receptores α_2** se localizan principalmente en las terminales nerviosas adrenérgicas **presinápticas** y también en células grasas y en las células β del páncreas.
- (2) Los receptores adrenérgicos α median la vasoconstricción (α_1), relajación GI (α_1), midriasis (α_1), la inhibición presináptica de la secreción de norepinefrina y otros neurotransmisores (α_2), la inhibición de la secreción de insulina (α_2) y la inhibición de la lipólisis (α_2).
- (3) Los receptores adrenérgicos α se distinguen de los receptores adrenérgicos β por su interacción (en orden de descendente de potencia) con los agonistas adrenérgicos **epinefrina = norepinefrina** $\gg$ **que isoproterenol**, y con los antagonistas relativamente selectivos, como la **fentolamina**.
- (4) Los **receptores α_1** , a semejanza de los colinoceptores muscarínicos M_1 , **activan proteínas de unión del nucleótido guanina (G_q)** en muchas células, con el resultado de activación de la **fosfolipasa C** y estimulación de la hidrólisis del fosfoinosítido (PI), que lleva a mayor formación de **IP_3** y movilización de reservas intracelulares de Ca^{2+} , aumento de **DAG** y activación de la proteína cinasa C.
- (5) Los **receptores α_2** , como los colinorreceptores M_2 muscarínicos, **activan a las proteínas de**

unión del nucleótido guanina inhibitorias (G_i), impiden la actividad de la adenilato ciclasa y disminuyen la concentración intracelular de AMPc, así como la actividad de las proteínas cinasas dependientes del AMPc (ver figura 1-1C).

b. Receptores adrenérgicos α (figura 2-1)

- (1) Los receptores adrenérgicos β , localizados sobre todo en células efectoras postsinápticas, se clasifican en dos subtipos principales, los receptores β_1 (principalmente activadores y los receptores β_2 (principalmente inhibitorios).

(a) Subtipo de receptores β_1

- (i) Los receptores β_1 median la mayor contractilidad y velocidad de conducción musculares, así como la secreción de renina por el riñón (los receptores β_3 median la activación de la lipólisis en las células grasas).
- (ii) El subtipo de receptor β_1 se define por su interacción (en orden descendente de potencia) con los agonistas adrenérgicos **isoproterenol** > **epinefrina** = **norepinefrina** y por su interacción con antagonistas relativamente selectivos, como **atenolol**.

(b) Subtipo de receptores β_2

- (a) Los receptores β_2 median la vasodilatación y la relajación del músculo liso intestinal, bronquial y uterino.
- (b) El subtipo de receptor β_2 se define por su interacción (en orden descendente de potencia) con los agonistas adrenérgicos **isoproterenol** = **epinefrina** >> **norepinefrina**.

(2) Activación de los receptores β

- (a) Los receptores β activan a las **proteínas de unión del nucleótido guanina (G_s ; ver figura 1-1B).**
- (b) La activación **promueve la actividad de la adenilato ciclasa** y aumenta la concentración intracelular de AMPc y la actividad de las proteína cinasas dependientes de AMPc. Los cambios mediados por receptores adrenérgicos en la actividad de las proteína cinasas (y también la concentración de Ca^{2+} intracelular) producen modificaciones en la actividad de enzimas específicas y proteínas estructurales y regulatorias, con el resultado de una diversificación de la actividad de células y órganos.

II. FÁRMACOS PARASIMPATICOMIMÉTICOS

A. Agonistas del colinorreceptor muscarínico de acción directa

1. Acción y estructura química

- a. Los fármacos parasimpaticomiméticos de acción directa la efectúan en colinorreceptores muscarínicos para simular muchos de los efectos fisiológicos que son resultado de la estimulación de la división parasimpática del SNA (ver figura 2-1).
- b. El **betanecol** y la **metacolina** son ésteres de colina con un grupo amonio cuaternario, estructuralmente similares a ACh con actividad sustancialmente disminuida en receptores nicotínicos y más resistentes a la hidrólisis por la AChE.

2. Efectos farmacológicos (tablas 2-2 y 2-3)

a. Ojo

- (1) Los agonistas de los colinorreceptores muscarínicos de acción directa producen contracción de las fibras lisas circulares del músculo ciliar y el iris para producir, respectivamente, espasmo de la acomodación y mayor salida del humor acuoso hacia el conducto de Schlemm, con el resultado de la **disminución de la presión intraocular**.
- (2) Estos fármacos producen contracción del músculo liso del esfínter del iris y causan **miosis**.

b. Sistema cardiovascular

- (1) Los agonistas de los colinorreceptores muscarínicos de acción directa producen un **efecto cronotrópico negativo** (disminución de la actividad del nodo SA).
- (2) Estos fármacos **disminuyen la velocidad de conducción** a través del nodo AV.
- (3) Estos fármacos no tienen efecto sobre la fuerza de contracción porque no hay receptores muscarínicos o innervación parasimpática en los ventrículos.
- (4) Los agonistas de los colinorreceptores muscarínicos de acción directa producen **vasodilatación**, que es resultado principalmente de su acción sobre células endoteliales para promover la secreción de **óxido nítrico (NO)**, que se difunde al músculo liso vascular y produce su relajación. El músculo liso vascular tiene receptores muscarínicos, pero no innervación parasimpática. El decremento resultante en la presión arterial puede causar un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca. (La inyección intravenosa en solución de dosis bajas de ACh produce un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca por estimulación simpática; las dosis mayores inhiben de manera directa la frecuencia cardíaca.)

t a b l a **2-2** Acciones de los agonistas de colinorreceptores de acción directa

Efector	Efectos de los agonistas muscarínicos
Corazón (frecuencia, velocidad de conducción) ^a	Disminución
Arteriolas (tono)	Disminución
Presión arterial	Disminución
Tamaño de la pupila	Disminución
Salivación	Aumento
Lagrimeo	Aumento
Tono bronquial	Aumento
Intestino ((motilidad))	Aumento
Secreciones GI	Aumento
Vejiga	
Cuerpo (tono)	Aumento
Esfínter	Disminución

^a Las respuestas (p. ej., frecuencia cardíaca) pueden verse afectadas por los reflejos.

c. Intestinos

- (1) Los agonistas de los colinorreceptores muscarínicos de acción directa aumentan las contracciones y el tono del músculo liso, con mayor **actividad peristáltica y motilidad**.
- (2) Estos fármacos incrementan la salivación y la secreción de ácido.

d. Sistema urinario

- (1) Los agonistas de los colinorreceptores muscarínicos de acción directa **aumentan la contracción del músculo liso del uréter y el vesical**.
- (2) Estos fármacos aumentan la **relajación del esfínter**.

e. Los efectos de los agonistas de colinorreceptores muscarínicos de acción directa en el sistema respiratorio incluyen broncoconstricción, mayor resistencia y aumento de la secreción bronquiales.

f. Otros efectos

- (1) Estos fármacos incrementan la secreción de las glándulas lagrimales y de las sudoríparas.
- (2) Estos fármacos producen temblor y ataxia.

3. Fármacos específicos y sus usos terapéuticos. Estos fármacos se usan principalmente para enfermedades del ojo, los sistemas digestivo y urinario, la unión neuromuscular y el corazón (tabla 2-4).

a. Betanecol

- (1) El betanecol se usa para estimular la actividad motora del músculo liso de las vías urinarias a fin

de **prevenir la retención de orina**.

t a b l a 2-3 Efectos de los agonistas del colinorreceptor muscarínico y el receptor adrenérgico sobre los músculos lisos del ojo			
Tipo de fármaco	Músculo	Efecto	Resultado
Agonista muscarínico	Fibras circulares del iris (esfínter)	Contracción	Miosis
	Fibras circulares del ciliar	Contracción	Acomodación
Antagonista muscarínico	Fibras circulares del iris (esfínter)	Relajación	Midriasis
	Fibras circulares del ciliar	Relajación	Ciclopejía
Agonista adrenérgico α	Fibras radiales del iris (dilatador)	Contracción	Midriasis
	Fibras circulares del ciliar	Ninguno	Ninguno

t a b l a 2-4 Usos terapéuticos de los agonistas de colinorreceptores de acción directa seleccionados	
Agente	Circunstancias/trastornos
Betanecol	Evita la retención urinaria; distensión abdominal posoperatoria; atonía gástrica
Metacolina	Diagnóstico de hipersensibilidad bronquial
Pilocarpina	Glaucoma de ángulo abierto; glaucoma de ángulo cerrado agudo; síndrome de Sjögren

- (2) Se usa ocasionalmente para estimular la actividad motora del músculo liso GI ante la **distensión abdominal posoperatoria** y la **atonía gástrica** (después de la vagotomía bilateral (en ausencia de obstrucción).
- (3) El betanecol se administra PO o SC, no por vías IV o IM, porque su administración parenteral puede causar un paro cardíaco.
- (4) Cuando se administra por vía oral, predominan sus efectos digestivos y tiene algunos cardiovasculares relativamente menores.
- (5) El betanecol tiene distribución limitada al SNC.
- (6) Es resistente a la hidrólisis y, por lo tanto, tiene una duración de acción relativamente prolongada (2 a 3 h).

b. La **metacolina** ocasionalmente se usa para el **diagnóstico de hipersensibilidad bronquial**. Los pacientes sin asma clínicamente aparente son más sensibles a la broncoconstricción inducida por la metacolina que las personas saludables.

c. **Pilocarpina**

- (1) Ocasionalmente se usa la pilocarpina por vía tópica para tratar el **glaucoma de ángulo abierto**, ya sea como gotas oftálmicas o un inserto ocular de liberación sostenida. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β y los análogos de prostaglandinas son los fármacos ideales para tratar el glaucoma de ángulo abierto. Otras clases de fármacos usados incluyen agonistas de receptores adrenérgicos α y diuréticos.
- (2) Cuando es utilizada antes de la intervención quirúrgica para tratar el **glaucoma agudo de ángulo cerrado** (una urgencia médica), la pilocarpina suele administrarse en combinación con un agonista muscarínico de acción indirecta, como la **fisostigmina**.
- (3) La pilocarpina y la **cevimelina** aumentan la secreción salival. Se usan para tratar la boca seca relacionada con el **síndrome de Sjögren**.
- (4) La pilocarpina es una amina terciaria bien absorbida del sistema digestivo y que ingresa al SNC.

d. Rara vez se usa **carbacol** para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto.

e. Los **productos a base de nicotina y vareniclina**, agonistas directos del receptor nicotínico, tienen la aprobación de uso para intentar el cese del tabaquismo (Capítulo 5 X D 2).

4. **Efectos adversos y contraindicaciones**

a. Los **efectos adversos** relacionados con los agonistas de colinorreceptores muscarínicos de acción

directa son extensiones de su actividad farmacológica. Los más graves incluyen náusea, vómito, sudoración, salivación, broncoconstricción, disminución de la presión arterial y diarrea intensa, es factible bloquear o revertir todos con atropina. Los efectos sistémicos de los fármacos de aplicación tópica ocular son mínimos.

- b. Estos fármacos están contraindicados en presencia de **úlceras pépticas** (porque aumentan la secreción de ácido), **asma**, **cardiopatías** y **enfermedad de Parkinson**. No se recomiendan en el hipotiroidismo porque predisponen a las arritmias; tampoco se recomiendan cuando hay obstrucción mecánica de los sistemas gastrointestinal o urinario.

B. Agentes parasimpaticomiméticos de acción indirecta

1. Estructura química

- a. El **edrofonio** es un alcohol con un grupo amino cuaternario.
- b. La **neostigmina** y la **fisostigmina** son ejemplos de ésteres alcohólicos del ácido carbámico (carbamatos) con grupos de amonio cuaternario o terciario.
- c. **Ecotiofato** e **isoflurofato** son ejemplos de derivados orgánicos del ácido fosfórico.

2. Mecanismo de acción (figura 2-3 A y B)

- a. Los agentes parasimpaticomiméticos de acción indirecta **inhiben a la AChE** y aumentan la **concentración de ACh**, tanto en los colinorreceptores muscarínicos como nicotínicos, y simulan muchos de los efectos fisiológicos resultantes del aumento de ACh en las sinapsis y de la estimulación de colinorreceptores de la división parasimpática del SNA.
- b. La **ACh interactúa con la AChE en dos sitios**: el N^+ de la colina (enlace iónico) se une al **sitio aniónico**, y el éster acetilo se une al **sitio esterático** (fragmento de serina). Como la ACh es hidrolizada, la cadena lateral OH de la serina se acetila y se libera colina libre. La acetilserina es hidrolizada hasta serina y acetato. La semivida ($t_{1/2}$) de la hidrólisis de acetilserina es de 100 a 150 microsegundos.
- c. El **edrofonio** actúa en los mismos sitios que la AChE para inhibir de manera competitiva la hidrólisis de la ACh. Tiene corta duración de acción (5 a 15 min).
- d. **Neostigmina, fisostigmina, y demecario**, al igual que la ACh, interactúan con la AChE y presentan una hidrólisis en dos pasos. No obstante, el fragmento de serina de la enzima es carbamilado covalentemente, más que acetilado. La hidrólisis de la carbamilserina es mucho más lenta que la de la acetilserina (de 30 min a 6 h).
 - (1) Neostigmina, fisostigmina y demecario también tienen acción agonista directa sobre los colinorreceptores nicotínicos del músculo esquelético.
 - (2) Estos fármacos difieren en absorción como sigue:
 - (a) Debido a su estructura de amonio cuaternario, la **neostigmina se absorbe mal** del sistema GI y tiene una distribución mínima hacia el SNC.
 - (b) La **fisostigmina es bien absorbida** después de su administración oral e ingresa al SNC.
- e. El **ecotiofato** y el **isoflurofato**, inhibidores irreversibles de la colinesterasa y organofosforados tóxicos, causan **fosforilación de la AChE**, más que su acetilación. Con el tiempo, la fortaleza del enlace aumenta (“envejece”) y la AChE se inhibe de manera irreversible. La enzima puede reactivarse en los primeros 30 minutos mediante la **pralidoxima**. La hidrólisis del enlace covalente alquifosforil-serina requiere días.

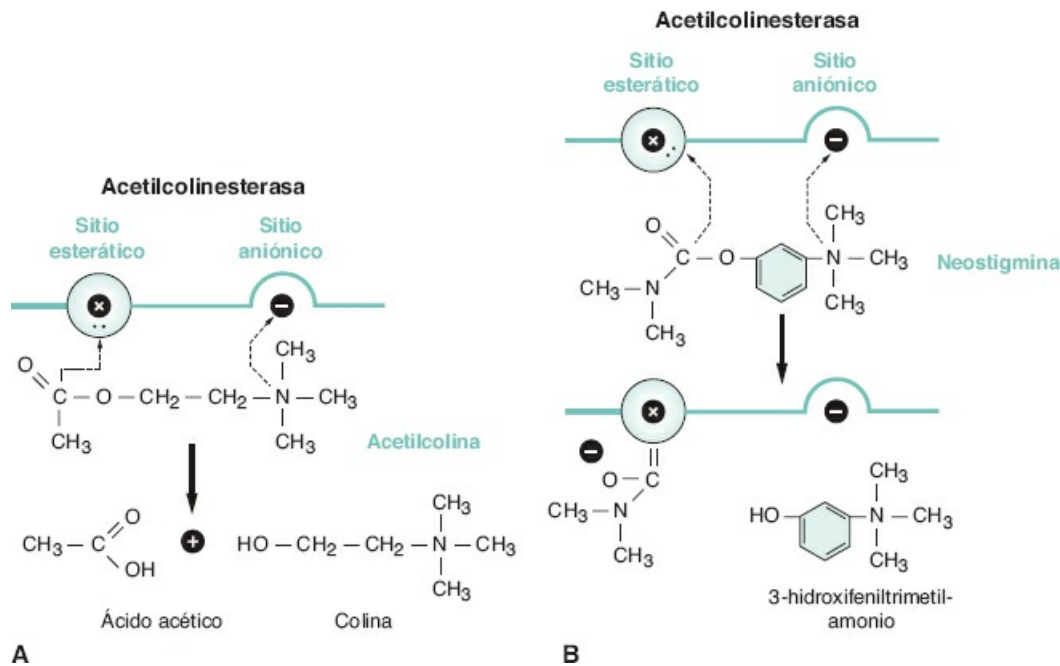


FIGURA 2-3. A. Hidrólisis de la acetilcolina por la acetilcolinesterasa. **B.** Interacción de la neostigmina con la acetilcolinesterasa.

- (1) El **ecotiofato** se absorbe mal del sistema GI y tiene distribución mínima en el SNC.
- (2) El **isoflurofato** es altamente liposoluble y bien absorbido a través de todas las membranas e incluso por la piel.

f. Pralidoxima

- (1) La pralidoxima es un **reactivador de la AChE** que es indispensable administrarse IV en minutos después de la exposición a un inhibidor de AChE, debido a que es eficaz sólo antes del “envejecimiento” del enlace.
- (2) La pralidoxima actúa como **antídoto de insecticidas organofosforados y de la intoxicación por gas nervioso**. Se une al sitio aniónico y reacciona con el grupo $\text{P} = \text{O}$ de la serina alquilfosforilada para causar hidrólisis del enlace de fosfoserina.
- (3) Este fármaco tiene máxima eficacia en la unión neuromuscular. Es ineficaz en el SNC y contra la AChE carbamylada.
- (4) La pralidoxima tiene pocos efectos adversos a dosis normales.

3. Efectos farmacológicos (tabla 2-2)

- a. Con la principal excepción del tono arteriolar y la presión arterial, donde sus efectos son menos pronunciados, la acción farmacológica de los agentes parasimpaticomiméticos indirectos es similar a la de los agonistas de colinorreceptores muscarínicos de acción directa.
- b. Por aumento de la ACh en la unión neuromuscular, estos fármacos incrementan la fortaleza de la contracción del músculo esquelético. El efecto es más pronunciado si la contracción muscular ya es débil, como ocurre en la **miastenia grave**.

4. Usos terapéuticos

a. Glaucoma

- (1) La **fisostigmina** a menudo se usa de forma concomitante con la **pilocarpina** para alcanzar un máximo efecto en el tratamiento de **glaucoma de ángulo cerrado agudo**, una urgencia médica.
- (2) Los colinomiméticos de acción directa e indirecta se sustituyeron en gran parte por los antagonistas del receptor adrenérgico β y análogos de prostaglandinas en el tratamiento del **glaucoma de ángulo abierto crónico**.

b. Trastornos GI y de vías urinarias

- (1) El **íleo posoperatorio** y el **megacolon congénito**, así como la **retención urinaria**, se pueden

tratar con fármacos colinomiméticos de acción directa o indirecta, como **betanecol** y **neostigmina**.

(2) Éstos también se usan para aumentar el tono del esfínter esofágico inferior.

c. Miastenia grave

(1) Es una enfermedad **autoinmunitaria** donde los anticuerpos forman complejos con los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y causan debilidad y fatiga del músculo esquelético. Los inhibidores de la AChE, como la **piridostigmina**, se usan para aumentar la concentración de ACh en la unión neuromuscular con el fin de activar de manera completa los receptores restantes.

(2) La miastenia grave se puede diagnosticar con uso de la **prueba del Tensilon**, que también valora lo adecuado del tratamiento con inhibidores de la AChE. Las dosis pequeñas de **edrofonio** mejoran la fortaleza muscular en los pacientes con miastenia no tratados o en aquellos tratados en quienes la inhibición de la AChE es inadecuada. Si no hay efecto o si la debilidad muscular aumenta, la dosis del inhibidor de AChE es muy alta (la estimulación excesiva de ACh en la unión neuromuscular causa un bloqueo por despolarización).

(3) La **atropina** se puede usar para controlar la estimulación muscarínica excesiva por inhibidores de la AChE.

(4) Puede ocurrir tolerancia ante el uso prolongado de los inhibidores de la AChE.

d. Enfermedad de Alzheimer: **donepezil**, **galantamina**, **rivastigmina**, y **tacrina** son inhibidores de la AChE usados para aliviar el déficit cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer (ver Capítulo 5 VI E).

e. Se pueden usar **neostigmina** y **edrofonio** después de una intervención quirúrgica para **revertir el bloqueo neuromuscular** y la parálisis resultante del uso adyuvante de agentes no despolarizantes.

f. La intoxicación por atropina y escopolamina, que causa elevación importante de la temperatura corporal o taquicardia, puede tratarse con **fisostigmina**, que revierte los efectos centrales y periféricos de los antagonistas muscarínicos competitivos.

5. Efectos adversos y toxicidad

a. Los efectos adversos relacionados con los agentes simpaticomiméticos de acción indirecta son una extensión de la actividad farmacológica y surgen de la **estimulación colinérgica excesiva**.

b. Los efectos adversos incluyen los muscarínicos, similares a los de los fármacos colinérgicos de acción directa, y los nicotínicos, como **debilidad muscular**, **calambres y fasciculaciones**, **secreciones bronquiales excesivas**, **convulsiones**, **coma**, **colapso cardiovascular** e **insuficiencia respiratoria**.

c. Se usan muchos organofosfatos liposolubles como insecticidas (p. ej., malatión) o gases nerviosos (p. ej., sarín), que pueden absorberse en cantidades suficientes de la piel o los pulmones para causar una intoxicación colinérgica. Su tratamiento incluye los siguientes pasos:

(1) Mantener la respiración y descontaminar el sitio para prevenir mayor absorción.

(2) Administrar **atropina** parenteral para inhibir los efectos muscarínicos.

(3) Administrar **pralidoxima** en los minutos siguientes a la exposición.

III. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS

A. Mecanismo de la estructura química (tabla 2-5)

1. Los antagonistas de los receptores muscarínicos son competitivos de ACh en todos los colinorreceptores muscarínicos.

2. Los antagonistas de receptores muscarínicos corresponden a alcaloides amínicos terciarios (p. ej., **atropina**, **escopolamina**, **tropicamida**) o aminas cuaternarias (p. ej., **propantelina**, **ipratropio**).

3. Las **aminas terciarias** se usan a menudo por sus efectos sobre el SNC. Las **aminas cuaternarias**, con acciones mínimas en el SNC, se utilizan a menudo por sus efectos sobre los **sistemas periféricos**.

B. Efectos farmacológicos

1. Ojo (tabla 2-3)

- Los antagonistas de los receptores muscarínicos producen **cicloplejía** por bloqueo del tono parasimpático, que lleva a la parálisis del músculo ciliar y pérdida de la acomodación.
- Estos fármacos producen **midriasis** por bloqueo del tono parasimpático de las fibras musculares circulares del iris (esfínter). La estimulación simpática sin oposición de las fibras musculares radiales produce dilatación de la pupila.

2. Sistema cardiovascular

- Los antagonistas de los receptores muscarínicos **aumentan la frecuencia cardiaca** por bloqueo colinérgico en el nodo SA.

t a b l a 2-5 Propiedades de algunos agentes bloqueadores de los colinorreceptores				
Agente	Acción	Receptores		Comentarios
		Muscarínicos	Nicotínicos	
Atropina	Antagonista competitivo	+		Prototipo de agente bloqueador de los colinorreceptores muscarínicos
Escopolamina	Antagonista competitivo	+		Acciones similares a las de la atropina
Propantelina	Antagonista competitivo	+		Agente bloqueador de los colinorreceptores de acción periférica
Trimetafán	Antagonista competitivo no despolarizante		+	Agente bloqueador ganglionar de acción periférica
Cisatracurio	Antagonista competitivo no despolarizante en la placa motora terminal		+	Agente bloqueador de la unión neuromuscular
Succinilcolina	Agonista despolarizante en la placa motora terminal		+	Agente bloqueador de la unión neuromuscular

- Estos fármacos dilatan los vasos sanguíneos en el área facial donde se manifiesta el sonrojo (rubor atropínico), que no tiene relación con la acción del antagonista.

3. Sistema gastrointestinal (GI)

- Los antagonistas de los receptores muscarínicos **disminuyen la salivación**.
- Estos fármacos **disminuyen el peristaltismo**, con el resultado de una prolongación del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal.
- También disminuyen la secreción de ácido por el estómago.

4. Otros efectos

- Los antagonistas de los receptores muscarínicos producen alguna **broncodilatación** y aminoran la secreción de moco.
- Estos fármacos relajan los uréteres y la vejiga en el sistema urinario y constriñen el esfínter vesical.
- Las aminas terciarias pueden producir inquietud, cefalea, excitación, alucinaciones y delirio.
- Estos fármacos producen **anhidrosis** y piel seca, por inhibición de la innervación colinérgica simpática de las glándulas sudoríparas.

C. Propiedades farmacológicas

- A diferencia de los fármacos de amonio cuaternario (absorción 10 a 30%), casi todos los antagonistas de receptores muscarínicos terciarios se absorben bien del sistema GI o desde superficies mucosas, y se distribuyen en todo el cuerpo, incluido el cerebro.
- Atropina y escopolamina** tienen duraciones de acción relativamente prolongadas.

D. Usos terapéuticos (tabla 2-6)

1. Ojo

- Los antagonistas de los receptores muscarínicos de acción breve (p. ej., homatropina, ciclopentolato, **tropicamida**) que producen midriasis, se administran tópicamente como gotas oculares o ungüentos para las **mediciones de refracción** y la exploración **oftalmoscópica** de la retina y otras estructuras

oculares (los agonistas de receptores adrenérgicos α , como la **fenilefrina**, se usan para la exploración simple del fondo de ojo, sin cicloplejía).

- b. Los antagonistas de los receptores muscarínicos de acción más prolongada (como la **homatropina**) en general se prefieren como adyuvantes de la **fenilefrina** para prevenir la formación de sinequias en la **uveítis anterior y la iritis**.
2. Sus usos en el **sistema cardiovascular** son limitados e incluyen la administración de estos fármacos como tratamiento del **infarto de miocardio agudo**, con bradicardia e hipotensión acompañantes o arritmias (p. ej., **atropina**).
3. Los usos de la **atropina** y otros antagonistas de receptores muscarínicos en el **sistema urinario** incluyen la administración de estos fármacos para el tratamiento sintomático de la **urgencia urinaria** en el trastorno inflamatorio vesical. La **oxibutinina** y el **tropio**, así como los antagonistas más selectivos del receptor M_3 , **darifenecina**, **solifenacina**, **tolterodina** y **fesoterodina**, son agentes adicionales de esta clase que se usan para tratar ciertos trastornos del sistema urinario.

t a b l a 2-6 Uso terapéutico seleccionado de los antagonistas de colinorreceptores muscarínicos	
Órgano, aparato o sistema	Uso terapéutico
Ojo	Medición de la refracción, exploración oftalmológica, uveítis e iritis
Corazón	Infarto de miocardio agudo
Vejiga	Urgencia urinaria
Pulmón	Anestesia quirúrgica para suprimir las secreciones
SNC	Cinetosis (escopolamina); enfermedad de Parkinson
Órganos, aparatos y sistemas múltiples	Intoxicación colinérgica

4. *Sistema nervioso central*

- a. Los fármacos antimuscarínicos, **benztropina**, **bipirideno**, **trihexifenidilo**, y otros, se usan como adyuvantes del tratamiento con levodopa en algunos pacientes con la **enfermedad de Parkinson** (ver Capítulo 5).
- b. La **escopolamina** (de uso oral, intravenoso o transdérmico) previene la **cinetosis** por bloqueo de receptores muscarínicos en el sistema vestibular y en el SNC (ver Capítulo 8). La **escopolamina** tiene también propiedades anestésicas y sedantes adicionales.

5. *Sistema respiratorio*

- a. Se pueden usar **atropina** y **escopolamina** para suprimir las secreciones bronquiales durante la **anestesia raquídea en intervenciones quirúrgicas** y para prevenir los efectos muscarínicos de los inhibidores de la AChE usados para revertir la parálisis muscular.
- b. **Ipratropio** y **tiotropio** se usan como inhalantes para tratar afecciones reactivas de las vías respiratorias, como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
6. **Otros usos:** Los agentes terciarios, como la **atropina**, se usan para bloquear los efectos periféricos y en el SNC del exceso colinérgico, en especial los causados por intoxicación con insecticidas que incluyen un inhibidor de AChE y hongos que contienen muscarina.

E. Efectos adversos y contraindicaciones

1. Los **efectos adversos** de los antagonistas de receptores muscarínicos son extensiones de su actividad farmacológica e incluyen **midriasis**, **cicloplejía**, **ojos secos**, **taquicardia**, **boca seca**, **elevación de la temperatura**, **piel seca**, **retención urinaria**, **agitación**, **alucinaciones** y **delirio** (“caliente como una liebre, seco como hueso, rojo como betabel, ciego como un murciélago, loco como un sombrero”). Se recomienda el tratamiento sintomático, en lugar de usar **fisostigmina**. La **neostigmina** se usa para tratar la intoxicación por antagonistas cuaternarios de receptores muscarínicos.
2. **Son contraindicaciones (relativas)**, el **glaucoma**, en particular el de ángulo cerrado, la **obstrucción GI** y la de **vías urinarias** (p. ej., hipertrofia prostática), así como la **úlceras gástricas**.

3. **Las interacciones farmacológicas** de los antagonistas del receptor muscarínico incluyen la aparición de efectos aditivos cuando administrados junto con otros fármacos con actividad antagonista de receptores muscarínicos (algunos antidepresivos, antipsicóticos y antihistamínicos).

IV. FÁRMACOS BLOQUEADORES GANGLIONARES

A. Mecanismo y usos terapéuticos (ver tabla 2-5)

1. Fármacos bloqueadores ganglionares

- Trimetafán y mecamilamina** inhiben el efecto de la ACh en los receptores nicotínicos por su acción competitiva (**bloqueo no despolarizante**) en ambos ganglios autonómicos, simpáticos y parasimpáticos.
- Debido a su falta de selectividad y numerosos efectos adversos, rara vez se usan en el contexto clínico (urgencias hipertensivas).

V. RELAJANTES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

A. Clasificación y estructura

1. Agentes bloqueadores de la unión neuromuscular (ver tabla 2-5)

- Clasificados como de tipos **despolarizante o no**, los agentes bloqueadores de la unión neuromuscular causan parálisis neuromuscular. Son estructuralmente similares a la ACh.
 - Estos fármacos contienen uno o dos **nitrógenos cuaternarios** que limitan su entrada al SNC.
2. Los **fármacos espasmolíticos** actúan para disminuir el tono muscular anormal sin causar parálisis, aumentan o simulan la actividad del **ácido γ-aminobutírico (GABA)** en la médula espinal y el cerebro o interfieren con la liberación de calcio en el sistema músculo esquelético.

B. Agentes no despolarizantes

1. Mecanismo

- Los agentes no despolarizantes **inhiben competitivamente el efecto de la ACh** en el receptor nicotínico de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular. Hay alguna inhibición presináptica de la secreción de ACh.
- Estos agentes evitan la despolarización del músculo y la propagación de su potencial de acción.

2. Propiedades farmacológicas

- Los agentes no despolarizantes se administran por vía parenteral y, en general, se usan para la parálisis motora a largo plazo. La parálisis y la relajación muscular suceden en el transcurso de 1 a 5 minutos.
- Los agentes no despolarizantes tienen duraciones de acción que van de 20 a 90 minutos.
- Casi todos los agentes no despolarizantes se fragmentan en el hígado o se excretan sin cambios. Su duración de acción puede prolongarse por la presencia de enfermedad renal o hepática.
- Los agentes relajantes musculares esteroideos de acción intermedia (p. ej., **rocuronio, vecuronio**) se usan con mayor frecuencia que los agentes de acción prolongada.

3. Fármacos específicos (tabla 2-7)

- Tubocurarina** (prototipo), actualmente rara vez se utiliza en la clínica.
- Metocurina**, un derivado de la tubocurarina con las mismas propiedades pero con menos secreción de histamina y, por lo tanto, hipotensión y broncoconstricción menos intensas. La metocurina tiene una duración de acción prolongada (> 40 min).
- Atracurio y cisatracurio**
 - (1) El atracurio causa alguna secreción de histamina. Se **inactiva de manera espontánea en el**

plasma por hidrólisis no enzimática, que se retrasa en presencia de acidosis. Su duración de acción disminuye por la alcalosis respiratoria inducida por hiperventilación. La **laudanosina**, un producto de degradación del atracurio, puede acumularse y causar **convulsiones**.

- (2) El cisatracurio es un estereoisómero del atracurio que libera menos histamina y forma menos laudanosina. Ha sustituido al uso de **atracurio** en la práctica clínica.

d. El **mivacurio** es de acción breve (10 a 20 min), hidrolizado de manera rápida por la colinesterasa plasmática, con lento inicio de acción con relación a la succinilcolina y que a dosis altas produce una secreción moderada de histamina.

e. **Vecuronio, rocuronio y pancuronio**

- (1) Son todos derivados esteroides con **poca actividad histamínica o bloqueador ganglionar**.

- (2) Vecuronio y rocuronio tienen duraciones intermedias de acción (20 a 40 min) y su metabolismo es principalmente hepático.

t a b l a 2-7 Propiedades de algunos relajantes músculo esqueléticos					
Agente no despolarizante	Duración de acción	Bloqueo ganglionar	Secreción de histamina	Receptores muscarínicos cardíacos	Comentarios
Tubocurarina ^a	Prolongada	+	++	—	Prototipo
Atracurio ^a	Intermedia	—	+	—	Se inactiva espontáneamente en el plasma; la laudanosina, un producto de fragmentación puede causar convulsiones
Cisatracurio ^a	Intermedia	—	—	—	Se forma menos laudanosina que atracurio
Mivacurio ^a	Breve	—	++	—	Hidrolizado por la colinesterasa plasmática
Pancuronio ^b	Prolongada	—	—	++	Aumenta la frecuencia cardíaca
Vecuronio ^b	Intermedia	—	—	—	Metabolismo hepático
Agente despolarizante					
Succinilcolina	Muy breve	++	+	++	Hidrolizada por la colinesterasa; es rara la hipertermia maligna, una complicación potencialmente fatal

^a Derivado de isoquinolina.

^b Derivado esteroide.

- (3) El pancuronio tiene una duración de acción más prolongada (120 a 180 min) y se utiliza con menor frecuencia que los otros agentes no despolarizantes. Se excreta por el riñón, con metabolismo hepático mínimo.

4. Usos terapéuticos

a. Los agentes no despolarizantes se usan durante las intervenciones quirúrgicas como adyuvantes de la anestesia general para inducir parálisis y relajación musculares. El orden de la parálisis muscular es primero en músculos pequeños de contracción rápida (p. ej., los extrínsecos del ojo), después en los grupos musculares de contracción más lenta (p. ej., cara y extremidades), a continuación en los intercostales y posteriormente en el diafragma. La recuperación de la función muscular es de orden invertido y a menudo es indispensable dar asistencia para la ventilación.

b. Estos agentes también se usan para causar parálisis muscular en los pacientes cuando es crítico controlar la ventilación, p. ej., insuficiencia ventilatoria por neumonía, para la intubación endotraqueal y en el control de las contracciones musculares durante el **tratamiento electroconvulsivo**.

5. **Reversión del bloqueo de los fármacos no despolarizantes:** los inhibidores de AChE, como la **neostigmina**, se administran para el antagonismo farmacológico con el fin de revertir el bloqueo posquirúrgico residual de los receptores muscarínicos y evitar la hipoxia o apnea inadvertida.

6. Efectos adversos y contraindicaciones (tabla 2-7)

a. Sistema cardiovascular. Tubocurarina, atracurio, mivacurio, pancuronio y metocurina pueden producir efectos cardiovasculares, como **hipotensión o aumento de la frecuencia cardíaca**, por secreción de

histamina, actividad bloqueadora ganglionar o vagolítica.

- b. Sistema respiratorio: es posible que algunos agentes no despolarizantes produzcan **broncoespasmo** en los individuos sensibles a la secreción de histamina. Los agentes que liberan histamina están contraindicados en los pacientes asmáticos y aquellos con antecedente de reacciones anafilácticas.

7. Interacciones farmacológicas

- a. Los **agentes anestésicos generales inhalatorios**, en particular el **isoflurano**, aumentan la acción bloqueadora neuromuscular de los agentes no despolarizantes. Es factible que sea necesario disminuir la dosis de un fármaco bloqueador de la unión neuromuscular.
- b. Los **antibióticos aminoglucósidos**, entre otros, inhiben la secreción presináptica de la ACh y potencian el efecto de los agentes bloqueadores de la unión neuromuscular, despolarizantes y no.
- c. Los **agentes despolarizantes** (tabla 2-7) incluyen a la succinilcolina, el único fármaco de este tipo con importancia clínica.

1. Mecanismo de acción

- a. La succinilcolina es un **agonista del receptor nicotínico** que actúa en la placa motora terminal de la unión neuromuscular para producir **estimulación persistente y despolarización muscular**, lo que impide la activación de la contracción por la ACh.
- b. Después de una sola inyección IV y despolarización del músculo, hay contracciones musculares iniciales o **fasciculaciones** (en los primeros 30 a 60 s), que pudiesen verse enmascaradas por los anestésicos generales. Debido a que la succinilcolina se fragmenta más lentamente que la ACh en la unión neuromuscular, las células musculares se mantienen despolarizadas (**despolarización o bloqueo de fase I**) y no responden a la estimulación adicional, con el resultado de una **parálisis flácida** (5 a 10 min).
- c. Con la exposición continua prolongada (45 a 60 min), las células musculares se repolarizan. No obstante, es imposible despolarizarlas de nuevo mientras haya presencia de succinilcolina y, por lo tanto, se mantienen sin respuesta a la ACh (**desensibilización por bloqueo de fase II**).
- d. La inhibición de la AChE aumentará el bloqueo inicial de fase I por la succinilcolina, pero es posible revertir el bloqueo de fase II.

2. Propiedades farmacológicas

- a. La succinilcolina tiene un inicio rápido y una duración breve de acción. La acción termina con rapidez (5 a 10 min) por **hidrólisis por la acción de la colinesterasa plasmática y del hígado**.
- b. La disminución de la síntesis de colinesterasa plasmática en las enfermedades hepáticas de etapa terminal o la menor actividad después del uso de inhibidores de AChE irreversibles, es factible aumentar su duración de acción.

- 3. Los **usos terapéuticos** de la succinilcolina incluyen la administración del fármaco como **adyuvante de la anestesia quirúrgica** para obtener relajación muscular mientras se usan concentraciones menores de un anestésico general e inducir **parálisis breve en procedimientos quirúrgicos cortos, así como para facilitar la intubación**.

4. Efectos adversos

- a. **Dolor muscular posoperatorio** a dosis más altas.
- b. **Hiperpotasiemia**
 - (1) Ocurre hiperpotasiemia por pérdida de potasio tisular durante la despolarización.
 - (2) El riesgo de hiperpotasiemia aumenta en los pacientes con quemaduras, traumatismos musculares o secciones transversales de la médula espinal.
 - (3) Es posible que la hiperpotasiemia ponga en riesgo la vida por **paro cardíaco** y colapso circulatorio.
- c. **Hipertermia maligna**
 - (1) Es una complicación rara, pero a menudo fatal, en los pacientes susceptibles, resultado de un rápido incremento en el metabolismo muscular. Casi 50% de los pacientes tiene predisposición genética, con mutaciones en el canal de liberación de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético (receptor de rianodina, RYR1).

- (2) La hipertermia maligna ocurre con frecuencia máxima cuando se usa succinilcolina en combinación con el anestésico general, **halotano**.
- (3) Se caracteriza por taquicardia y, entre otras manifestaciones, **espasmo muscular intenso**, que causa una **hipertermia** rápida e intensa.
- (4) El tratamiento farmacológico es con **dantroleno** (ver más adelante).
- d. **Es posible que la parálisis prolongada** ocasione apnea (que dura de 1 a 4 h) en un pequeño porcentaje de pacientes (1/10 000) ante **concentraciones genéticamente atípicas o bajas de colinesterasa plasmática**. Se requiere ventilación mecánica.
- e. La **bradicardia** por estimulación directa del colinorreceptor muscarínico se previene con atropina.
- f. Es factible que ocurra **aumento de la presión intraocular** por contracciones de los músculos extraoculares; el uso de la succinilcolina puede estar contraindicado ante lesiones oculares penetrantes.
- g. La succinilcolina produce un aumento de la presión intragástrica, que puede dar como resultado fasciculaciones de los músculos abdominales o el riesgo de aspiración.

D. Fármacos espasmolíticos

1. **Estos relajantes musculares disminuyen el tono muscular aumentado** relacionado con una diversidad de trastornos del sistema nervioso (p. ej., **parálisis cerebral, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal y evento vascular cerebral**) que dan como resultado una pérdida del control supraespinal e hiperexcitabilidad de las motoneuronas α y γ en la médula espinal, lo que causa un funcionamiento anormal del músculo esquelético, el intestino y la vejiga.
2. **Fármacos seleccionados**
 - a. **Dantroleno**
 - (1) El dantroleno actúa directamente sobre el músculo esquelético para disminuir las contracciones.
 - (2) El dantroleno también se usa para tratar la **hipertermia maligna**.
 - (3) Este fármaco interfiere con la secreción de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico; el beneficio tal vez no sea aparente durante una semana o más.
 - (4) Los efectos adversos principales del dantroleno son **debilidad muscular**, que pueda limitar el tratamiento, y sedación. Su uso a largo plazo puede causar hepatotoxicidad, quizá fatal. Debería vigilarse la función hepática durante el tratamiento.
 - b. **Baclofeno**
 - (1) Es un análogo de GABA, agonista del receptor GABA_B que hiperpolariza las neuronas para inhibir la transmisión sináptica en la médula espinal.
 - (2) Sus efectos adversos incluyen mareo y frecuencia aumentada de convulsiones en los pacientes epilépticos.
 - c. **Tizandina**
 - (1) Es un análogo de la clonidina agonista de receptores adrenérgicos α_2 , que aminora el espasmo muscular con producción de menor debilidad que el baclofeno, el dantroleno y el diazepam.
 - (2) Sus efectos adversos incluyen mareo e hipotensión, y hay informes de hepatotoxicidad.
 - d. **Benzodiacepinas** (ver Capítulo 5)
 - (1) Las benzodiacepinas, como el **diazepam**, actúan en la médula espinal y el SNC para facilitar la actividad del GABA.
 - (2) Su principal efecto adverso es la **sedación**.
 - e. **Toxina botulínica**
 - (1) Actúa por **inhibición de la secreción de ACh de las terminaciones nerviosas motoras**.
 - (2) Se usa la **toxina botulínica** para tratar espasmos musculares locales, trastornos espásticos, como la **parálisis cerebral**, y la distonía relacionada con el blefaroespasma y estrabismo. También se usa para la disminución estética de las arrugas faciales.

VI. FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

A. Acción y estructura química

- Estos fármacos actúan **directa o indirectamente para activar receptores adrenérgicos** postsinápticos y presinápticos para simular los efectos de las **catecolaminas endógenas**, como norepinefrina y epinefrina. Sus acciones pueden, en general, predecirse a partir del tipo y localización de los receptores con los que interactúan y el que crucen o no la barrera hematoencefálica para ingresar al SNC.
- Los agentes de acción indirecta actúan dentro de las terminaciones nerviosas para **aumentar la secreción de las catecolaminas almacenadas**, en la membrana presináptica para **bloquear la recaptura de las catecolaminas** que se han secretado de las terminaciones nerviosas, o actuar **enzimáticamente para prevenir su biotransformación**.

B. Efectos farmacológicos (tabla 2-8)

1. Sistema cardiovascular

- Los **agonistas del receptor β_1** , mediante un aumento del influjo de calcio en las células cardíacas, aumentan la frecuencia (efecto cronotrópico) y la fuerza (efecto inotrópico) de la contracción miocárdica, así como la velocidad de conducción (efecto dromotrópico) a través del nodo AV, con un decremento del periodo refractario.
- Los **agonistas de los receptores β_2** causan relajación del músculo liso vascular, que puede dar lugar a un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca.
- Los **agonistas del receptor α_1** constriñen el músculo liso de los vasos sanguíneos de resistencia (p. ej., en la piel y los lechos espláncnicos), con producción de una mayor resistencia periférica, por lo general acompañada de un incremento de la presión arterial. En los individuos normotensos (con menor efecto en aquellos con hipotensión), la presión arterial aumentada puede dar lugar a una descarga vagal refleja de los barorreceptores y un enlentecimiento del corazón, con o sin cambio acompañante en el gasto cardíaco.

t a b l a 2-8 Efectos directos de los agonistas de los receptores adrenérgicos				
Efecto	α_1	α_2	β_1	β_2
Corazón				
Frecuencia			Aumento	
Fuerza			Aumento	
Arteriolas (la mayor parte)	Constricción			Dilatación
Presión arterial	Aumento			Disminución
Intestino				
Pared	Relajación	Relajación		Relajación
Esfínteres	Contracción			
Salivación				
Volumen	Aumento			
Amilasa			Aumento	
Pupila	Dilatación			
Músculo liso bronquial				Relajación
Vejiga				
Cuerpo	Constricción			Relajación
Esfínter	Constricción			
Secreción de NE de los nervios		Disminución		

- Los **agonistas de receptor α_2** disminuyen la presión arterial por una acción presináptica sobre las neuronas en el SNC para inhibir el flujo de salida simpático.
- Ojo** (ver tabla 2-3)
 - Los **agonistas del receptor α producen** contracción del fibras radiales del iris y dilatación pupilar

(midriasis). Estos fármacos también aumentan el flujo de salida del humor acuoso ocular.

b. Los antagonistas del receptor β disminuyen la producción del humor acuoso.

3. Los efectos sistémicos respiratorios incluyen relajación inducida por **agonistas del receptor β_2** del músculo liso bronquial y disminución de la resistencia de las vías respiratorias.

4. Efectos metabólicos y endocrinos

a. Los **agonistas de receptores β** aumentan la glucogenólisis hepática y del músculo esquelético, así como la lipólisis en las células grasas. Los **agonistas del receptor α_2** inhiben la lipólisis.

b. Los agonistas del receptor β aumentan y los **agonistas del receptor α_2** disminuyen la secreción de insulina.

5. Los efectos en el sistema genitourinario por los **agonistas de receptores α** incluyen la contracción de la pared vesical, el esfínter uretral, la próstata, las vesículas seminales y el canal deferente.

C. Los fármacos simpaticomiméticos específicos se seleccionan para su uso dependiendo de la duración de acción, vía de administración y también su efecto específico sobre un tejido particular, que a su vez depende del número de subtipos de receptores adrenérgicos tisulares.

1. Epinefrina y norepinefrina

a. Epinefrina y norepinefrina se absorben mal PO y no ingresan al SNC en cantidad apreciable. La absorción de epinefrina de los sitios subcutáneos es lenta por vasoconstricción local. Se dispone de soluciones nebulizadas y para inhalación, así como preparados tópicos de epinefrina. La epinefrina y la norepinefrina se **administran IV** (con precaución para evitar arritmias cardíacas o necrosis local de los tejidos).

b. Estos fármacos se bioinactivan de manera amplia por las enzimas hepáticas **COMT** y **MAO**. Sus metabolitos se excretan por el riñón.

c. Las acciones de la epinefrina y norepinefrina en las uniones neuroefectoras terminan principalmente por **difusión simple**, lejos del sitio receptor, y por **captación activa** en las terminales nerviosas simpáticas y transporte activo subsiguiente hacia vesículas de almacenamiento. Sus acciones también terminan parcialmente en las uniones neuroefectoras por la degradación metabólica por la COMT extraneuronal y la MAO intraneuronal.

(1) Epinefrina

(a) La epinefrina activa los receptores adrenérgicos β_1 , β_2 , y α .

(b) La administración de epinefrina en seres humanos **aumenta la presión sistólica**, como resultado de sus efectos inotrópico y cronotrópico positivos cardíacos (activación de receptores β_1) y, en general, da como resultado la **menor resistencia periférica total** y **disminución de la presión diastólica por vasodilatación** en el lecho vascular del músculo esquelético (activación de receptores β_2) que contrarresta la vasoconstricción producida en casi todos los otros lechos vasculares, incluyendo el riñón (activación de receptores α). La presión arterial media puede aumentar ligeramente, disminuir o mantenerse sin cambios, dependiendo del equilibrio de los efectos sobre la presión arterial sistólica y diastólica.

(c) A dosis altas, la epinefrina causa vasoconstricción en el lecho vascular del músculo esquelético (activación de los receptores α).

(d) La epinefrina **aumenta la irrigación sanguínea coronaria** como resultado de mayor carga de trabajo cardíaco; puede precipitar **angina** en los pacientes con insuficiencia coronaria.

(e) La epinefrina **aumenta el drenaje del humor acuoso** (activación de receptores α) y disminuye la presión en el **glaucoma de ángulo abierto**. **Dilata la pupila** (midriasis) por contracción de las fibras radiales del iris (activación de receptores α).

(f) La epinefrina **relaja el músculo liso bronquial** (activación de receptores β_2).

(2) Rara vez se usa **norepinefrina** en la terapéutica. **Activa los receptores β_1 y α** , con poca actividad sobre los receptores β_2 .

2. Dopamina

- a. La dopamina activa los **receptores adrenérgicos β_1** periféricos para incrementar la frecuencia y contractilidad cardíacas.
 - b. La dopamina **activa receptores D_1** presinápticos y postsinápticos de dopamina en los vasos renales, coronarios y espláncnicos, para disminuir la resistencia arterial y aumentar el irrigación sanguínea. Antes de la hendidura sináptica, la dopamina inhibe la secreción de norepinefrina.
 - c. **A dosis bajas**, la dopamina tiene un efecto inotrópico positivo y aumenta la presión sistólica, con poco efecto sobre la presión diastólica o la media.
 - d. **A dosis mayores**, la dopamina activa los receptores α y causa vasoconstricción, lo que ocasiona bradicardia refleja.
3. **Agonistas de los receptores adrenérgicos β**
- a. **Dobutamina**
 - (1) La dobutamina es una **catecolamina sintética** que se relaciona con la **dopamina**, pero cuyas actividades tienen relación con acciones en **receptores α y β** , sin efectos sobre los receptores de dopamina.
 - (2) Este fármaco aumenta el gasto cardíaco, con actividad limitada de vasodilatación y taquicardia refleja.
 - (3) La dobutamina se administra por **inyección IV en solución** debido a su semivida breve ($t_{1/2} = 2$ min).
 - b. **La terbutalina**, el **albuterol**, el **metaproterenol**, el **pirbuterol**, el **salmeterol** y el **formoterol** (son ejemplos de fármacos con más efectos **selectivos de receptores β_2** , **que relajan el músculo liso bronquial**, y menos efectos cardíacos, así como mayor duración de acción que la epinefrina. Su selectividad se pierde a concentraciones elevadas.
 - c. El **isoproterenol activa los receptores β** , con poca actividad sobre los receptores α . Dilata el músculo liso bronquial. Rara vez se usa debido a la disponibilidad de otros agonistas de receptores adrenérgicos β_2 más selectivos.
4. **Agonistas de receptores adrenérgicos α**
- a. **Fenilefrina, metoxamina y metaraminol**
 - (1) Estos fármacos producen **estimulación directa de los receptores α_1** lo que da lugar a vasoconstricción, aumento de la resistencia periférica total e incremento de las presiones sistólica y diastólica. El **metaraminol** también tiene **actividad indirecta**; es captado y liberado en las terminaciones nerviosas simpáticas, donde actúa como falso neurotransmisor. También causa secreción de epinefrina.
 - (2) Estos fármacos son menos potentes, pero debido a que no son metabolizados por la COMT tienen duraciones de acción más prolongadas que las catecolaminas.
 - b. **Xilometazolina y oximetazolina**
 - (1) Estos fármacos tienen acción selectiva sobre los receptores α .
 - (2) A **dosis altas**, estos fármacos pueden causar **efectos como los de la clonidina**, debido a su acción sobre el SNC.
 - c. **Clonidina, metildopa, guanabenz y guanfacina**
 - (1) Estos agentes antihipertensivos activan de manera directa o indirecta a los **receptores α_2** presinápticos u posiblemente postsinápticos en el **centro vasomotor** del bulbo raquídeo para **disminuir el tono simpático**.
 - (2) Estos fármacos disminuyen la **presión arterial**, con un decremento en la resistencia periférica total y mínimos efectos a largo plazo sobre el gasto y la frecuencia cardíacos.
 - (3) La **metildopa** es un **profármaco** que se degrada hasta el agente activo, **α -metilnorepinefrina** (y α -metildopamina) en las terminaciones nerviosas. **Disminuye la presión arterial por decremento de la resistencia vascular periférica**. A dosis más altas, no terapéuticas, activa receptores α periféricos y causa vasoconstricción.
5. **Otros agonistas de los receptores adrenérgicos**

a. Efedrina

- (1) La efedrina actúa indirectamente para causar secreción de norepinefrina en las terminales nerviosas y tiene alguna acción directa sobre los receptores adrenérgicos.
- (2) La efedrina tiene un efecto similar a la **epinefrina**, pero es menos potente; presenta una duración de acción más prolongada por su resistencia al metabolismo por COMT y MAO.
- (3) Este fármaco es eficaz por vía oral y, a diferencia de las catecolaminas, penetra al cerebro y puede producir estimulación del SNC.
- (4) La **efedrina** se encuentra en el producto de herbolaria **ma huang**.
- (5) La **seudoefedrina** es un isómero de la efedrina.
- (6) Después de su uso continuo puede ocurrir **taquifilaxia**, por los efectos periféricos de la efedrina.

b. Anfetamina, dextroanfetamina, metanfetamina, modafinil, metilfenidato e hidroxianfetamina (ver Capítulo 5)

- (1) Estos fármacos producen efectos similares a los de la **efedrina**, con actividad indirecta, y alguna directa.
- (2) La **dextroanfetamina** tiene mayor actividad estimulante del SNC que su isómero *levo*, con actividad cardiovascular más intensa.
- (3) Estos fármacos se absorben bien y excepto por la **hidroxianfetamina**, ingresan de manera fácil al SNC y tienen notoria actividad estimulante.

D. Usos terapéuticos (tabla 2-9)

1. Sistema cardiovascular

- a. La **fenilefrina** y otros fármacos simpaticomiméticos de acción directa sobre los receptores α se usan para las **urgencias de hipotensión a corto plazo**, cuando hay una perfusión inadecuada del corazón y el cerebro, como ocurre durante una hemorragia grave.
- b. La **efedrina** y la **midodrina**, profármacos que se hidrolizan hasta el agonista de **receptores adrenérgicos α_1** , **desglímidodrina**, se usan para tratar la **hipotensión ortostática crónica**.
- c. El uso de agentes simpaticomiméticos en casi todas las formas de choque es controvertido y debería evitarse. Una vasoconstricción adicional puede ser lesiva.
 - (1) Las dosis bajas a moderadas de **dobutamina** o **dopamina** pueden ser útiles en casos de **choque cardiogénico o séptico**, porque incrementan el gasto cardíaco con mínimo efecto de vasoconstricción sobre la vasculatura periférica.
 - (2) La **epinefrina** se usa para revertir la hipotensión y el angioedema relacionados con el **choque anafiláctico**.
- d. La **dobutamina** se usa para tratar la **insuficiencia cardíaca congestiva**.
- e. La **metildopa** se usa para tratar la **hipertensión**.
- f. El **fenoldopam** es un **agonista del receptor D_1** de dopamina selectivo usado para tratar la hipertensión grave.

t a b l a 2-9 Usos terapéuticos seleccionados de los agonistas de receptores adrenérgicos		
Estado clínico / aplicación	Agonista	Agonista
Hipotensión de urgencia	Fenilefrina; metoxamina; norepinefrina	α_1
Hipotensión ortostática crónica	Efedrina; midodrina; fenilefrina	α_1
Choque anafiláctico	Epinefrina	α y β
Bloqueo o paro cardíaco	Isoproterenol; epinefrina	β_1
Insuficiencia cardíaca congestiva	Dobutamina	β_1
Bloqueo nervioso por infiltración	Epinefrina	α_1
Fiebre del heno y rinitis	Fenilefrina; OTC ^a	α_1
Asma	Metaproterenol; terbutalina; albuterol	β_2

^a Preparados de venta libre.

- g. El **isoproterenol y la epinefrina** se han usado para el tratamiento de urgencia temporal del **paro y bloqueo cardiacos**, puesto que aumentan la automaticidad ventricular y su frecuencia, así como la conducción AV.
- h. La **epinefrina** se usa, por lo general, en combinación con anestésicos locales (1:200 000) durante el bloqueo por infiltración, para disminuir el irrigación sanguínea. La actividad agonista de los receptores α causa vasoconstricción local, que **prolonga la acción anestésica local** y permite el uso de dosis menores, con posibilidad de toxicidad más baja. También se ha usado la **fenilefrina**.
- i. Se usa **epinefrina** durante la **anestesia raquídea** para mantener la presión arterial, al igual que la **fenilefrina**, y en forma tópica para atenuar la hemorragia superficial.

2. Sistema respiratorio

- a. Se usa **fenilefrina** y otros **agonistas de receptores adrenérgicos α** de acción breve y prolongada, incluyendo **oximetazolina, xilometazolina, tetrahidrozolina**, efedrina y pseudoefedrina, para el alivio sintomático de la **fiebre del heno** y la **rinitis** del resfriado común. Su uso a largo plazo puede causar isquemia e hiperemia de rebote, con aparición de rinitis crónica y congestión.
- b. Se prefieren el **albuterol, y también metaproterenol, terbutalina, pirbuterol, bitolterol**, así como otros agonistas de receptores adrenérgicos β_2 para el tratamiento de los síntomas del **asma aguda**. También se usan para el tratamiento de la EPOC. Para el **asma crónica**, estos fármacos, incluidos **salmeterol y formoterol**, con duración de acción prolongada, deberían usarse en combinación con corticoesteroides.
- c. La **epinefrina** se administra IM para tratar el **broncoespasmo agudo** y también el broncoespasmo, la congestión, el angioedema y el colapso cardiovascular, en presencia de **anafilaxia**.

3. Ojo

- a. La **fenilefrina** facilita la **exploración de la retina** por su efecto midriático. También se usa para la hiperemia alérgica menor de la conjuntiva.
- b. Los **bloqueadores del receptor adrenérgico β** y los **análogos de prostaglandinas** se usan para el tratamiento del **glaucoma crónico de ángulo abierto (han sustituido el uso de agonistas de los receptores α_2)**.

4. SNC

- a. La **anfetamina** y sus análogos (p. ej., **modafinil**) se usan para el tratamiento de la **narcolepsia** (controvertido) debido a sus efectos de estimulación y su capacidad de aumentar el alcance de la atención; y para tratar el **trastorno de hiperactividad por déficit de atención** (p. ej., **metilfenidato**).
- b. La **hidroxianfetamina** y la **fenilefrina** se usan para el **diagnóstico del síndrome de Horner**.
- c. La **dexmedetomidina**, un **agonista de receptores adrenérgicos α_2** selectivo nuevo, que actúa en el ámbito central, se usa por vía intravenosa como **sedante** en pacientes hospitalizados en cuidados intensivos.

- 5. **Otros usos** incluyen la **tizaididina** como **relajante muscular**.

E. Efectos adversos y toxicidad

- 1. Los efectos adversos de los fármacos simpaticomiméticos son, en general, extensiones de su actividad farmacológica.
- 2. La sobredosis de **epinefrina** u otros agentes presores puede dar como resultado **hipertensión grave**, con posible **hemorragia cerebral, edema pulmonar y arritmia cardiaca**. Sus efectos más leves incluyen cefalea, mareo y temblor. Un aumento de la carga de trabajo cardiaco puede causar angina o infarto de miocardio en los pacientes con insuficiencia coronaria.
- 3. No debería usarse la fenilefrina para tratar el glaucoma de ángulo cerrado antes de la iridectomía, ya que puede causar **aumento de la presión intraocular**.
- 4. La discontinuación súbita de un **agonista de receptores adrenérgicos α_2** puede producir **síntomas de abstinencia**, que incluyen cefalea, taquicardia y un incremento de rebote en la presión arterial.
- 5. Puede ocurrir abuso del fármaco con la anfetamina y productos similares.
- 6. Interacciones farmacológicas.

- a. Los **antidepresivos tricíclicos** bloquean la recaptura de catecolaminas y pueden potenciar los efectos de norepinefrina y epinefrina.
- b. Algunos **agentes anestésicos halogenados y la digital** puede sensibilizar al corazón a los estimulantes de los receptores β , con el resultado de arritmias ventriculares.

VII. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

Estos fármacos interactúan con receptores adrenérgicos (adrenorreceptores) α o β para prevenir o revertir las acciones de la norepinefrina o epinefrina de secreción endógena o de los agentes simpaticomiméticos de administración exógena.

A. Antagonistas de receptores adrenérgicos α

1. Efectos farmacológicos

- a. Los efectos farmacológicos de los antagonistas de receptores adrenérgicos α son de manera predominante cardiovasculares e incluyen **resistencia vascular periférica y presión arterial menores**. Estos agentes previenen los efectos presores de los agonistas de receptores α .
- b. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α convierten la acción presora de los agentes simpaticomiméticos con ambas actividades, α y β , de agonistas de receptores adrenérgicos, en una respuesta depresora; lo que se conoce como **reversión de la epinefrina**.

2. Fármacos específicos (tabla 2-10)

t a b l a 2-10 Usos terapéuticos de los antagonistas de receptores adrenérgicos seleccionados

Fármaco	Receptor	Características	Principales usos
Fentolamina^a	α_1 y α_2	Duración de acción corta (1 a 2 h)	Hipertensión del feocromocitoma
Fenoxibenzamina^a		Duración de acción prolongada (15-59 h)	Hipertensión del feocromocitoma
Prazosina^a	α_1	Taquicardia refleja mínima	Hipertensión leve a moderada (a menudo con un diurético o un antagonista de receptores adrenérgicos β ; insuficiencia cardíaca congestiva grave (con un glucósido cardíaco y un diurético))
Terazosina			Hipertensión leve a moderada
Doxazosina			Hipertensión leve a moderada
Propranolol^a	β_1 y β_2	Actividad anestésica local	Hipertensión, angina, feocromocitoma, arritmias cardíacas, migraña, estenosis subaórtica hipertrófica
Timolol			Hipertensión, glaucoma
Metipranolol			Glaucoma
Levobunolol			Glaucoma
Nadolol		Duración de acción prolongada (15-25 h)	^a Hipertensión; angina
^b Pindolol		Actividad agonista parcial del receptor β_2 ^b	Hipertensión; angina
Panbutolol		Actividad agonista parcial del receptor β_2 ^b ; hipertensión leve a moderada	Hipertensión; angina
Carteolol		Actividad agonista parcial del receptor β_2 ^b ; se excreta sin cambios	Hipertensión; angina; glaucoma
Metoprolol^a	$\beta_1 > \beta_2$	La biodisponibilidad es variable en los pacientes; se dispone de una forma de liberación prolongada	Hipertensión; angina
Atenolol		Se elimina por el riñón	Hipertensión; angina
Esmolol		De acción ultrabreve (10 min)	Taquicardia supraventricular
Betaxolol		Duración prolongada de acción (15-25 h)	Glaucoma; hipertensión
Acebutolol		Agonista parcial ^b	Hipertensión; arritmias ventriculares
Labetalol^a	β_1 , β_2 , y α_1	Agonista parcial ^b ; disminución rápida de la presión arterial; actividad anestésica local	Hipertensión leve a grave; urgencias hipertensivas

^aLos fármacos enlistados en **negritas** se consideran prototipos.

^bDisminuyen la presión arterial sin decremento significativo del gasto cardíaco o la frecuencia cardíaca en reposo; tampoco elevan las cifras de triglicéridos o disminuyen el colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

a. La **fentolamina** es un antagonista competitivo de acción breve de receptores tanto α_1 como α_2 , de administración intravenosa. Disminuye la resistencia periférica y aminora la presión arterial.

b. **Prazosina**

(1) La prazosina es el prototipo de los antagonistas competitivos, selectivos de los receptores α_1 . Otros incluyen **terazosina**, **doxazosina**, **tamsulosina**, **silodosina** y **alfuzosina**.

(2) La prazosina aminora la resistencia periférica y la presión arterial.

(3) Este fármaco se administra por vía oral. La prazosina tiene un **inicio lento** (2 a 4 h) y una **duración prolongada** (10 h) **de acción** y es degradada ampliamente por el hígado (50% durante el primer paso).

c. **Labetalol**

(1) El labetalol es un **antagonista competitivo** (agonista parcial) relativamente selectivo de los receptores α_1 y también bloquea los receptores β .

(2) El labetalol disminuye la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, aminora la resistencia periférica total y baja la presión arterial.

(3) Este fármaco tiene un metabolismo intenso de primer paso.

d. **Fenoxibenzamina**

(1) La fenoxibenzamina es un antagonista no competitivo irreversible, con alguna selectividad por

los receptores α_1 .

- (2) La fenoxibenzamina se une en forma covalente al receptor, con el resultado de un bloqueo de larga duración (15 a 50 h).

3. Usos terapéuticos (tabla 2-10)

a. Un repaso.

- (1) Se usan antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 con frecuencia máxima para tratar la hipertensión y la obstrucción urinaria en la hipertrofia prostática benigna (HPB).
- (2) Los antagonistas de receptores adrenérgicos α_2 no tienen usos terapéuticos importantes.

b. Feocromocitoma

- (1) Es un **tumor** de la **médula suprarrenal** con secreción excesiva de catecolaminas. Sus síntomas incluyen hipertensión, taquicardia, y arritmias.
- (2) Se usan **fentolamina** y **fenoxibenzamina** para tratar el tumor en etapa preoperatoria; también se usan para el tratamiento a largo plazo de los tumores inoperables.
- (3) Los antagonistas de receptores β a menudo se usan para prevenir los efectos cardiacos del exceso de catecolaminas, después de que se establece un bloqueo de los receptores α .

c. La prazosina y otras sustancias en esta clase y el labetalol, se usan con otros fármacos para tratar la hipertensión esencial.

d. Los antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 , como **prazosina**, **terazosina**, **doxazosina** y **alfuzosina**, se usan para tratar la obstrucción urinaria de la HPB. **Tamsulosina** y **silodosina** pueden tener mayor eficacia por su acción selectiva en **receptores α_{1A}** .

e. Otros usos de los antagonistas de los receptores adrenérgicos α (p. ej., **fentolamina**) incluyen el vasoespasma periférico reversible, como los **del síndrome de Raynaud** y **la disfunción eréctil** (en combinación con **papaverina**).

4. Efectos adversos

- a. Los principales efectos adversos de **fentolamina** y **fenoxibenzamina** incluyen hipotensión ortostática y taquicardia.
- b. **Prazosina**, **terazosina** y **doxazosina** producen hipotensión ortostática y bradicardia durante su administración inicial; estos fármacos no causan taquicardia significativa.
- c. Los efectos adversos del **labetalol** incluyen hipotensión ortostática y trastornos GI. Se presenta bradicardia con las sobredosis. El labetalol produce menos efectos adversos sobre los bronquios y el sistema cardiovascular que los antagonistas selectivos de los receptores β .

B. Antagonistas de los receptores adrenérgicos β

1. Efectos farmacológicos

a. Sistema cardiovascular

- (1) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β **disminuyen la presión arterial**, quizá debido a sus efectos combinados con el sistema renina-angiotensina y el SNC sobre el corazón.
- (2) Estos fármacos **disminuyen** los incrementos por la estimulación simpática en la **frecuencia cardiaca**, **la contractilidad** y el **gasto cardiacos**.
- (3) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β **prolongan el tiempo de conducción AV** y **la refractariedad** y **suprimen la automaticidad**.
- (4) Inicialmente pueden aumentar la resistencia periférica. No obstante, su administración a largo plazo da como resultado una menor resistencia periférica en los pacientes con hipertensión.
- (5) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β disminuyen la secreción de renina.

b. Sistema respiratorio

- (1) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β **aumentan la resistencia de las vías respiratorias** como resultado del bloqueo de los receptores β_2 .
- (2) Este efecto respiratorio es más pronunciado en los pacientes con asma por el reflejo de actividad de los receptores α simpaticomiméticos, compensatorio sin oposición, resultante de la

disminución del gasto cardiaco.

c. **Ojo**

- (1) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β disminuyen la producción del humor acuoso con el resultado de una **menor presión intraocular**.

d. **Otras actividades**

- (1) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β **inhiben la lipólisis** (β_3).
- (2) Estos fármacos **inhiben la glucogenólisis** (β_2) en el hígado (pueden impedir la recuperación respecto del efecto hipoglucemiante de la insulina).
- (3) Estos fármacos disminuyen la concentración de lipoproteínas de alta densidad.
- (4) Algunos antagonistas de los receptores adrenérgicos β tienen acción anestésica local, incluidos **propranolol** y **labetalol**.

2. **Fármacos específicos** (tabla 2-10)

a. **Un repaso**

- (1) El **propranolol** es el **prototipo** de antagonista de los receptores adrenérgicos β .
- (2) Estos fármacos tienen efecto **antihipertensivo** que es de lento desarrollo (se desconoce el mecanismo).
- (3) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β se absorben bien después de su administración oral, incluido el **propranolol**, muchos tienen **baja biodisponibilidad** ($< 50\%$) por un metabolismo extenso de primer paso; se observa notoria variabilidad entre los pacientes, en particular con **metoprolol**.
- (4) Con las excepciones de **esmolol** (10 min), **nadolol** y **betaxolol** (15 a 25 h), la mayor parte tiene una $t_{1/2}$ de 3 a 12 horas.

b. **Propranolol**

- (1) Es un antagonista competitivo de los receptores β_1 y β_2 .
- (2) Se usa en el **tratamiento a largo plazo de la hipertensión**, pero no es útil para crisis hipertensivas.
- (3) Este fármaco se usa para tratar las **arritmias supraventriculares y ventriculares**, y se administra IV para el tratamiento de urgencia de las arritmias.
- (4) Este fármaco se depura por metabolismo hepático y, por lo tanto, tiene acción prolongada en presencia de enfermedad hepática.

c. **Metoprolol, betaxolol, bisoprolol, atenolol, acebutolol, esmolol y nebivolol**

- (1) Estos fármacos son **antagonistas selectivos del receptor β_1** que pueden ofrecer alguna ventaja sobre los antagonistas de los receptores adrenérgicos β no selectivos para tratar enfermedades cardiovasculares en los pacientes con asma, aunque aún está justificado su uso cauteloso.
- (2) El **atenolol** se **elimina** principalmente por el **riñón** y presenta poco metabolismo hepático; tiene escasa actividad anestésica local; ingresa poco al SNC.
- (3) El **esmolol** es de **acción ultrabreve** ($t_{1/2} = 10$ min) debido a hidrólisis extensa por las esterasas plasmáticas; se administra por inyección IV.

d. **Labetalol y carvedilol**

- (1) El labetalol es un agonista parcial que bloquea los receptores β y α_1 (cociente 3:1 a 7:1). El carvedilol también tiene actividad mixta, pero es equivalentemente activo en receptores β y receptores α_1 .
- (2) El labetalol disminuye la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica, disminuye la resistencia periférica total y la presión arterial.
- (3) Este fármaco se administra PO o IV y presenta extenso metabolismo de primer paso.

e. **Timolol, levobunolol, nadolol y sotalol**

- (1) Estos fármacos son **antagonistas no selectivos de los receptores β** .
- (2) **Timolol** y **levobunolol** tienen excelentes **efectos oculares** cuando aplicados **tópicamente** para

el glaucoma. El **metipranolol** también se usa para tratar el glaucoma.

(3) El **sotalol** prolonga adicionalmente el potencial de acción cardíaco y se usa para tratar **arritmias**.

f. **Pindolol, carteolol y penbutolol** son antagonistas no selectivos con actividad agonista parcial en los receptores β_2 .

(1) El **carteolol** se **excreta sin cambios**.

3. Usos terapéuticos (ver tabla 2-10)

a. Sistema cardiovascular (ver también Capítulo 4)

(1) Se usan antagonistas de los receptores adrenérgicos β para tratar la **hipertensión**, a menudo en combinación con un diurético o un vasodilatador.

(2) Estos fármacos disminuyen la incidencia del **infarto de miocardio**.

(3) Estos fármacos proveen profilaxis para las **arritmias supraventriculares y ventriculares**.

(4) Los antagonistas de receptores adrenérgicos β proveen profilaxis para la **angina de pecho**. El uso a largo plazo de **timolol, propranolol y metoprolol** puede prolongar la supervivencia de los pacientes después del infarto de miocardio.

(5) El **propranolol** alivia la angina, las palpitaciones, la disnea y los accidentes vasculares cerebrales en la **cardiomiopatía obstructiva**, efecto que se cree relacionado con el enlentecimiento de la sístole ventricular y menor resistencia al flujo de salida.

b. Ojo

(1) La aplicación tópica de **timolol, betaxolol, levobunolol y carteolol** disminuye la presión intraocular en el **glaucoma**.

(2) Se puede absorber suficiente **timolol** después de su aplicación tópica para aumentar la resistencia de las vías respiratorias y disminuir la frecuencia y contractilidad cardíacas.

c. Otros usos

(1) El **propranolol** se usa para controlar los síntomas clínicos de la hiperactividad simpática en el **hipertiroidismo**, tal vez por inhibición de la conversión de tiroxina a triyodotironina.

(2) El **propranolol** y otros agentes pueden ser de beneficio en la profilaxis de la cefalea.

(3) El **propranolol** alivia la **ansiedad** aguda y los síntomas de pánico por inhibición de la hiperactividad simpática periférica.

4. Efectos adversos y contraindicaciones

a. Todos los agentes

(1) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β deberían administrarse con precaución extrema a pacientes con afección cardíaca previa, debido a que pueden precipitar **insuficiencia** o bloqueo cardíacos.

(2) Estos fármacos pueden aumentar la acción de la insulina en la diabetes y **enmascarar la taquicardia** relacionada con la hipoglucemia.

(3) Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β pueden **enmascarar** los síntomas del **hipertiroidismo** en desarrollo.

(4) Después de su retiro abrupto, puede ocurrir “supersensibilidad” de los receptores adrenérgicos y mayor riesgo de **angina y arritmias**. Se recomienda su **retiro gradual**.

b. Antagonistas de los receptores adrenérgicos no selectivos

(1) Estos fármacos pueden causar **broncoconstricción** y, por lo tanto, están contraindicados en los pacientes con asma. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son particularmente susceptibles.

(2) También deberían usarse con precaución los antagonistas selectivos β_1 para tratar a los pacientes con asma, porque tienen alguna actividad antagonista de los receptores β_2 .

c. El **propranolol** y otros bloqueadores de los receptores β causan **sedación, trastornos del sueño y depresión**.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Agonistas de los colinorreceptores de acción directa

Acetilcolina
Betanecol
Carbacol
Cevimelina
Metacolina
Pilocarpina
Vareniclina

Agonistas de colinorreceptores de acción indirecta

Ambenonio
Demecario
Donepezil
Ecotiofato
Edrofonio
Fisostigmina
Galantamina
Neostigmina
Piridostigmina
Rivastigmina
Tacrina

Regeneradores de colinesterasa

Pralidoxima

Antagonistas de colinorreceptores muscarínicos

Atropina
Ciclopentolato
Clidinio
Darifenacina
Diciclomina
Escopolamina
Fesoterodina
Flavoxato
Glucopirrolato
Homatropina
Ipratropio
Mepenzolato
Metantelina
Oxibutinina
Propantelina
Solifenacina
Tiotropio
Tolterodina
Tridihexetilo
Tropicamida
Tropio

Agentes bloqueadores ganglionares

Mecamilamina

Trimetafán

Relajantes del músculo esquelético *Fármacos bloqueadores neuromusculares*

Atracurio

Cisatracurio

Mivacurio

Pancuronio

Rocuronio

Succinilcolina

Tubocurarina

Vecuronio

Fármacos espasmolíticos

Baclofeno

Dantroleno

Toxina botulínica de tipo A

Toxina botulínica de tipo B

Fármacos agonistas de adrenorreceptores

Albuterol

Anfetamina

Apraclonidina

Bitolterol

Brimonidina

Clonidina

Dexmedetomidina

Dextroanfetamina

Dipivefrina

Dobutamina

Dopamina

Efedrina

Epinefrina

Fenoldopam

Formoterol

Guanabenz

Guanfacina

Hidroxianfetamina

Isoproterenol

Levalbuterol

Metanfetamina

Metaproterenol

Metaraminol

Metildopa

Metoxamina

Fenilefrina

Metilfenidato

Midodrina

Nafazolina
Norepinefrina
Oximetazolina
Pirbuterol
Salmeterol
Seudoefedrina
Terbutalina
Tetrahidrozolina
Xilometazolina

Antagonistas de los adrenorreceptores alfa

Alfuzosina
Doxazosina
Fenoxibenzamina
Fentolamina
Prazosina
Silodosina
Tamsulosina
Terazosina
Tolazolina

Bloqueadores de los receptores β

Acebutolol
Atenolol
Betaxolol
Bisoprolol
Carteolol
Carvedilol
Esmolol
Labetalol
Levobunolol
Metipranolol
Metoprolol
Nadolol
Nebivolol
Penbutolol
Pindolol
Propranolol
Sotalol
Timolol



Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada

caso.

1. La toxina botulínica causa parálisis por:

- (A) Inhibición de la acetiltransferasa de colina
- (B) Bloqueo del transporte de colina al interior de las neuronas
- (C) Bloqueo de la secreción de la acetilcolina desde las vesículas de almacenamiento
- (D) Inhibición de la acetilcolinesterasa
- (E) Bloqueo de las sinapsis en los ganglios

2. ¿Cuál de los siguientes neurotransmisores interactúa con la guanetidina?

- (A) Acetilcolina
- (B) Epinefrina
- (C) Dopamina
- (D) Norepinefrina
- (E) Serotonina

3. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la cocaína?

- (A) Propagación de la acción de la norepinefrina por inhibición de su transporte activo desde la sinapsis
- (B) Desaminación oxidativa de la norepinefrina en las terminales nerviosas y las células efectoras
- (C) Inhibición del metabolismo de la norepinefrina en las terminaciones nerviosas
- (D) Potenciación de la hidroxilasa de tirosina, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de norepinefrina
- (E) Promoción de la secreción de norepinefrina de las terminaciones nerviosas adrenérgicas

4. ¿Qué efecto intracelular tiene el albuterol, un agonista β_2 ?

- (A) Permite el paso del sodio a través del canal iónico de compuerta por ligando
- (B) Activa a la proteína G_s con el resultado de estimulación de la adenilato ciclasa
- (C) Activa la proteína G_q con el resultado de aumento del fosfatidilinositol y la movilización del calcio
- (D) Activa la proteína G_i con el resultado de inhibición de la adenilato ciclasa
- (E) Se une a receptores μ en zonas específicas del cerebro

5. ¿A qué clase de medicamentos pertenece el betanecol?

- (A) Bloqueadores nicotínicos
- (B) Agonistas α
- (C) Bloqueadores β_1
- (D) Bloqueadores β_2
- (E) Agonistas muscarínicos

6. Un agricultor de 38 años de edad es llevado al SU por su esposa con síntomas de dificultad respiratoria súbita, sudoración y ansiedad. Estaba rociando insecticida cuando sucedió esto. Han pasado 25 minutos de que se iniciaron los síntomas. El paciente se intuba de urgencia y se le administra atropina y otro medicamento que actúa para reactivar la acetilcolinesterasa. ¿Qué medicamento es éste?

- (A) Fisostigmina
- (B) Propranolol
- (C) Pralidoxima
- (D) Fenilefrina
- (E) Pancuronio

7. La oxibutinina actúa por:

- (A) Inhibición de la acetilcolinesterasa en los receptores muscarínicos y nicotínicos
- (B) Producción de bloqueo neuromuscular
- (C) Antagonismo de los receptores adrenérgicos α_1
- (D) Unión a receptores muscarínicos
- (E) Activación de receptores adrenérgicos β_2

8. Un hombre de 78 años de edad con enfermedad de Parkinson experimenta empeoramiento de sus síntomas. Ya está tomando levodopa. Puesto que la enfermedad se caracteriza por la degeneración de neuronas dopaminérgicas, que lleva a la pérdida de inhibición de las neuronas colinérgicas, la adición de ¿qué medicamento? le puede ayudar a aliviar los síntomas

- (A) Benztropina
- (B) Reserpina
- (C) Doxazocina
- (D) Timolol
- (E) Tubocurarina

9. Una mujer de 66 años de edad con antecedente prolongado de tabaquismo cuantioso acude a su médico con manifestaciones de disnea y tos crónica, que han estado presentes durante casi 2 años y han empeorado en cuanto a su frecuencia. El médico decide prescribir un agente broncodilatador con mínimos efectos secundarios cardiacos ya que la paciente también tiene amplios antecedentes cardiacos. ¿Qué medicamento prescribió posiblemente el médico?

- (A) Albuterol
- (B) Prazosina
- (C) Atenolol
- (D) Ipratropio
- (E) Seudoefedrina

10. De la siguiente lista, elija el bloqueador neuromuscular despolarizante que con toda probabilidad se usará en la “intubación de secuencia rápida”, un procedimiento que se hace cuando el contenido gástrico conlleva un alto riesgo de reflujo y de causar aspiración.

- (A) Baclofeno
- (B) Succinilcolina
- (C) Neostigmina
- (D) Homatropina
- (E) Pralidoxima

11. La efedrina produce aumento de la presión arterial por:

- (A) Activación indirecta de los receptores colinérgicos
- (B) Bloqueo de los receptores adrenérgicos
- (C) Estimulación de la secreción de epinefrina
- (D) Inhibición de la recaptación de catecolaminas
- (E) Acción directa en receptores de dopamina

12. Un carpintero de 34 años de edad acude al SU después de un accidente donde inadvertidamente cortó la punta de su dedo índice. Se lleva a quirófano para la reinserción del dedo y, después de la sedación, se administra un anestésico local alrededor del sitio de la lesión. El anestésico local usado en el procedimiento no contenía epinefrina, como suele hacerse para casi todos los procedimientos quirúrgicos. El motivo de ello es que:

- (A) La epinefrina aumenta la pérdida de sangre durante una intervención quirúrgica delicada

- (B) La epinefrina causa edema de tejidos, lo que hace más problemática la intervención quirúrgica
- (C) La epinefrina está contraindicada en la cirugía de urgencia
- (D) La epinefrina causa vasoconstricción, que puede llevar a la isquemia vascular de los dedos
- (E) La epinefrina puede causar hipotensión cuando administrada con agentes sedantes

13. Un niño de 7 años de edad es llevado por sus padres al médico por su hiperactividad en la escuela. También presenta inatención y es impulsivo en casa. Después de una entrevista detallada, el médico decide darle un medicamento que contiene anfetamina por un supuesto trastorno de hiperactividad y déficit de atención. La anfetamina:

- (A) Inhibe la recaptura de la epinefrina
- (B) Actúa indirectamente sobre los receptores de norepinefrina
- (C) Bloquea los efectos de la norepinefrina
- (D) Actúa directamente sobre los colinorreceptores
- (E) Inhibe la recaptación de serotonina

14. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se usa para prevenir el trabajo de parto prematuro?

- (A) Tamsulosina
- (B) Cevimelina
- (C) Atracurio
- (D) Tolterodina
- (E) Terbutalina

15. ¿Respecto de qué efectos secundarios significativos de la terazosina debería el médico prevenir a su paciente de 69 años de edad?

- (A) Broncoespasmo
- (B) Hipotensión postural
- (C) Insuficiencia cardíaca
- (D) Sedación
- (E) Abuso de fármacos

16. Una enfermera del piso le informa acerca de un paciente que presenta dolor torácico. Usted ordena un electrocardiograma y se apresura a atenderlo. Él describe un dolor como de compresión estrecha y se encuentra sudando y boqueando de manera demostrable. El ECG señala elevación aguda del segmento ST en las derivaciones inferiores y usted diagnostica un infarto de miocardio. Empieza a administrar al paciente oxígeno, nitroglicerina sublingual y morfina para el dolor. Usted también le administra otro medicamento que ha leído puede prolongar su supervivencia en esta situación desesperada. ¿Qué clase de medicamento es ese?

- (A) Bloqueador β
- (B) Agonista α
- (C) Agonista muscarínico
- (D) Bloqueador neuromuscular
- (E) Agonista de dopamina

17. Una mujer de 35 años de edad acude a su consultorio para una revisión regular. Su única manifestación es de migraña recidivante, que ha aumentado en frecuencia con el paso del tiempo. A la exploración su presión arterial está elevada, de 150/70. Usted decide iniciar un tratamiento antihipertensivo que también se usa para la profilaxis de la migraña. ¿De qué medicamento se trata?

- (A) Clonidina
- (B) Prazosina
- (C) Hidroclorotiacida

- (D) Propranolol
- (E) Verapamil

18. En contraste con el propranolol, el metoprolol:

- (A) Se usa para el tratamiento de la hipertensión
- (B) Tiene mayor selectividad por los receptores adrenérgicos β_2
- (C) Puede ser beneficioso para el tratamiento agudo de la migraña
- (D) Es posible que precipite broncoconstricción en los pacientes con asma

19. La administración intravenosa de epinefrina a un paciente da como resultado un decremento notorio de la presión diastólica y un incremento del gasto cardíaco. ¿Cuál de los siguientes fármacos pudiese haber tomado antes el paciente, qué contribuyó a este efecto inesperado?

- (A) Propranolol
- (B) Atropina
- (C) Fenilefrina
- (D) Prazosina

20. ¿Cuál de los siguientes fármacos se usa para diagnosticar la miastenia grave?

- (A) Atropina
- (B) Neostigmina
- (C) Betanecol
- (D) Edrofonio
- (E) Pralidoxima

21. La pilocarpina aminora la presión intraocular en los pacientes con glaucoma porque:

- (A) Activa los colinorreceptores nicotínicos
- (B) Bloquea los colinorreceptores muscarínicos
- (C) Inhibe selectivamente la actividad periférica de los ganglios simpáticos
- (D) Inhibe a la acetilcolinesterasa

22. Puede ocurrir apnea prolongada después de la administración de succinilcolina a un paciente con deficiencia hereditaria de ¿cuál de las siguientes enzimas?

- (A) Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- (B) Colinesterasa plasmática
- (C) Oxidasa de monoaminas
- (D) Citocromo P450_{3A}
- (E) Acetilcolinesterasa

23. El dantroleno se usa para tratar la hipertermia maligna causada por la succinilcolina porque:

- (A) Bloquea la secreción de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico
- (B) Induce la contracción del músculo esquelético
- (C) Aumenta la velocidad del metabolismo de la succinilcolina
- (D) Inhibe la unión de la succinilcolina a los receptores nicotínicos
- (E) Actúa a nivel central para aminorar la fiebre

24. Un fármaco que actúa en los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos y se usa para tratar la hipertensión es:

- (A) Clonidina
- (B) Metaproterenol

- (C) Dobutamina
- (D) Dopamina

25. El fármaco *X* causa un aumento de la presión arterial y decremento de la frecuencia cardiaca administrado a un paciente por vía intravenosa. Si se administra primero un antagonista de receptores ganglionares nicotínicos, el fármaco *X* causa un aumento en la presión arterial y la frecuencia cardiaca. El fármaco *X* con toda probabilidad es:

- (A) Propranolol
- (B) Norepinefrina
- (C) Isoproterenol
- (D) Terbutalina
- (E) Curare

26. La intoxicación con un insecticida que contiene un inhibidor de la acetilcolinesterasa se trata de la mejor forma por administración de ¿cuál de los siguientes agentes?

- (A) Fisostigmina
- (B) Betanecol
- (C) Propranolol
- (D) Pilocarpina
- (E) Atropina

27. Las acciones de los receptores de acetilcolina son simuladas por la nicotina ¿cuál de los siguientes sitios?

- (A) Células cromafines de la médula suprarrenal
- (B) Células de músculo liso de la vejiga
- (C) Fibras circulares del iris (constrictor)
- (D) Células del marcapaso senoauricular cardiaco

28. Los agonistas de los colinorreceptores muscarínicos pueden causar vasodilatación por secreción endotelial de:

- (A) Histamina
- (B) Norepinefrina
- (C) Acetilcolina
- (D) Óxido nítrico

29. El tratamiento de urgencia de la insuficiencia cardiaca aguda se hace mejor con ¿cuál de los siguientes fármacos?

- (A) Metaproterenol
- (B) Fenilefrina
- (C) Dobutamina
- (D) Norepinefrina
- (E) Isoproterenol

30. ¿Cuál de los siguientes agentes, cuando se aplica de manera tópica al ojo, causa midriasis y cicloplejía?

- (A) Fenilefrina
- (B) Carbacol
- (C) Prazosina
- (D) Atropina

31. ¿Cuál de las siguientes condiciones sería de esperar que revirtiese la neostigmina?

- (A) Parálisis de músculo esquelético inducida por un relajante muscular competitivo no despolarizante
 - (B) Parálisis del músculo esquelético inducida por un relajante muscular despolarizante
 - (C) Enlentecimiento cardíaco inducido por la estimulación del nervio vago
 - (D) Miosis inducida por una luz brillante
32. ¿Con cuál de los siguientes agentes se bloquearían los efectos cardíacos directos de la dobutamina?
- (A) Prazosina
 - (B) Metoprolol
 - (C) Clonidina
 - (D) Isoproterenol
33. ¿Cuál de los siguientes fenómenos sería de esperar que indujese la aplicación tópica de timolol al ojo?
- (A) Miosis
 - (B) Midriasis
 - (C) Disminución de la formación del humor acuoso
 - (D) Aumento del flujo de salida del humor acuoso
34. La fenilefrina se usa para tratar pacientes con congestión de la mucosa nasal porque produce vasoconstricción mediante:
- (A) Bloqueo de los colinorreceptores nicotínicos
 - (B) Bloqueo de los receptores adrenérgicos β
 - (C) Estimulación de los receptores adrenérgicos α
 - (D) Estimulación de los colinorreceptores muscarínicos

Respuestas

1. **La respuesta es C.** La toxina botulínica bloquea la exocitosis dependiente del calcio de la acetilcolina desde las vesículas de almacenamiento, con producción de parálisis. Las fuentes comunes de toxina botulínica incluyen artículos caseros enlatados y, en casos de botulismo infantil, la miel. El trastorno pone en riesgo la vida y se requieren cuidados urgentes. La acetiltransferasa de colina es una enzima que cataliza la síntesis de acetilcolina a partir de acetato y colina. El transporte de la colina dependiente del sodio puede bloquearse por la hemicolina. La enzima acetilcolinesterasa se encarga de catalizar la hidrólisis de la acetilcolina. La acetilcolina actúa en la sinapsis de los ganglios de muchas neuronas y tejidos, y este paso no es bloqueado por la toxina botulínica.
2. **La respuesta es D.** La guanetidina bloquea la secreción de la norepinefrina desde las vesículas de almacenamiento hacia las terminales nerviosas. La secreción de acetilcolina se puede bloquear por la toxina botulínica. La secreción de epinefrina, dopamina y serotonina puede ser bloqueada por otros agentes (fuera del alcance de este capítulo), pero no por la guanetidina.
3. **La respuesta es A.** La cocaína es un potente inhibidor de la recaptura de norepinefrina, un proceso que normalmente da fin a la acción de la norepinefrina. La desaminación oxidativa de la norepinefrina en las terminaciones nerviosas y las células efectoras describe la acción de la oxidasa de monoaminas, que es diana de ciertos medicamentos antidepresivos. La inhibición del metabolismo de la norepinefrina en las terminaciones nerviosas describe la acción de la catecol-O-metil transferasa, que se encuentra en los nervios y otras células efectoras. La potenciación de la deshidroxilasa de tirosina, de hecho, causaría acumulación de cantidades excesivas de norepinefrina; sin embargo, esta enzima no se afecta por la cocaína. La secreción de norepinefrina se puede bloquear, no promover, por agentes como el bretilio y la guanetidina.

4. **La respuesta es B.** Los agonistas β_2 , como el albuterol, activan a la proteína G_s con el resultado de estimulación de la adenilato ciclasa e incremento subsiguiente del AMPc intracelular. El paso del sodio a través del canal de iones con compuerta de ligando se manifiesta por los receptores de acetilcolina nicotínicos. La activación de la proteína G_q que produce aumento del fosfatidilinositol y de la movilización del calcio, se refiere al mecanismo de acción de los receptores muscarínicos de tipos M_1 y M_3 , así como los receptores adrenérgicos α_1 . La activación de la proteína G_q resultante en un aumento del fosfatidilinositol y la movilización del calcio, se refiere al mecanismo de acción de los colinorreceptores M_2 y receptores adrenérgicos α_2 . Por último, la unión a receptores μ en zonas específicas del cerebro describe la acción de los agentes opioides.
5. **La respuesta es E.** El betanecol es un tipo de agonista de receptores muscarínicos que se usa en clínica para aliviar la retención urinaria. Los bloqueadores nicotínicos, como el trimetafan, rara vez se usan en la práctica clínica por su falta de selectividad. Los agonistas α , como la epinefrina, es factible utilizarlos en el tratamiento del broncoespasmo agudo (anafilaxia). Los bloqueadores β_1 no tienen efectos directos sobre el músculo liso bronquial. Los agonistas β_2 , como el albuterol, se usan para el tratamiento del asma.
6. **La respuesta es C.** El reactivador de la acetilcolinesterasa, pralidoxima, tiene que administrarse en los 30 minutos siguientes a la exposición a un insecticida, por los efectos de “envejecimiento” (p. ej., reforzamiento del enlace de alquilfosforil-serina formado entre AChE y el organofosfato). La fisostigmina es un inhibidor de la colinesterasa que en ocasiones se usa en la intoxicación por atropina o escopolamina. El propranolol es un bloqueador β usado para la hipertensión, así como para otras indicaciones. La fenilefrina es un agonista α usado para las urgencias de hipotensión. El pancuronio es un inhibidor no despolarizante de la acetilcolina, que se usa en la parálisis muscular.
7. **La respuesta es D.** La oxibutinina actúa por unión a los receptores muscarínicos localizados en el músculo detrusor vesical, con supresión de la contracción involuntaria. Los bloqueadores neuromusculares, como la succinilcolina, se usan para anestesia. Los antagonistas α_1 , como la terazosina, se usan para la hipertrofia prostática benigna. Los agonistas β_2 , como la terbutalina, se pueden usar para suprimir el trabajo de parto prematuro.
8. **La respuesta es A.** La benztropina, un agente antimuscarínico, se usa como adyuvante para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La reserpina es un inhibidor de la recaptura de norepinefrina que en ocasiones se usa para el tratamiento de la hipertensión. La doxazosina, un bloqueador α , se usa para la hiperplasia prostática benigna. El timolol es un bloqueador β usado para el glaucoma. La tubocurarina es un bloqueador neuromuscular usado en anestesia.
9. **La respuesta es D.** El bromuro de ipratropio se usa ampliamente para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que es el diagnóstico más probable en este caso. Actúa por antagonismo de los receptores muscarínicos en el músculo liso bronquial, que causa así broncodilatación. El albuterol también se usa para el tratamiento de la EPOC; sin embargo, puede causar efectos cardíacos adversos, como la taquicardia, y no se recomienda en ese caso. La prazosina es un bloqueador α usado para la hipertrofia prostática benigna (HPB). El atenolol es un bloqueador β usado para la hipertensión. La pseudoefedrina es un agonista α usado para la congestión nasal.
10. **La respuesta es B.** La succinilcolina es un bloqueador neuromuscular despolarizante que se usa en la intubación en secuencia rápida, así como en otros procedimientos. Relaja rápidamente todos los músculos corporales, permitiendo una intubación rápida para prevenir el reflujo del contenido gástrico hacia la tráquea. El baclofeno es un relajante del músculo esquelético de acción central usado para tratar la espasticidad. La neostigmina es un agonista colinérgico de acción indirecta usado para el tratamiento de la miastenia grave y la reversión del bloqueo neuromuscular. La homatropina es un agente antimuscarínico usado para la inducción de midriasis en las exploraciones oftalmológicas. La pralidoxima es un reactivador

de la acetilcolinesterasa usado para la intoxicación por organofosfatos.

- 11. La respuesta es C.** La efedrina actúa indirectamente para secretar norepinefrina desde las terminales nerviosas, causando efectos similares a los de las catecolaminas, incluida la elevación de la presión arterial. Este agente potencialmente peligroso se ha retirado del mercado OTC por un número creciente de muertes comunicadas como producto de su uso. Un ejemplo de un agonista colinérgico de acción indirecta es el edrofonio, que se usa para el diagnóstico de la miastenia grave. Algunos bloqueadores de los receptores adrenérgicos, como el atenolol, se usan para el tratamiento de la hipertensión. La inhibición de la recaptura de catecolaminas es una propiedad de algunos medicamentos antidepresivos. Se usan agonistas del receptor de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 12. La respuesta es D.** La epinefrina está contraindicada como adyuvante anestésico en operaciones que involucran casi todas las estructuras faciales, los dedos y el pene, debido al riesgo de afección vascular. Este agente causa disminución de la irrigación sanguínea en casi todas las otras operaciones quirúrgicas por vasoconstricción. Aunque los agentes anestésicos locales, como la marcaína y la lidocaína, pueden causar edema tisular local leve, la epinefrina no; de cualquier modo, no constituye una contraindicación en la cirugía de mano. La epinefrina causa aumento de la presión arterial cuando administrada por vía sistémica; sin embargo, no tiene efectos secundarios sistémicos administrada en forma local.
- 13. La respuesta es B.** La anfetamina y compuestos similares son estimulantes usados para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), donde se cree que actúan centralmente para aumentar los alcances de la atención. En la actualidad no hay medicamento en el mercado estadounidense que inhiba la recaptura de la epinefrina. El bloqueo de los efectos de la norepinefrina no aliviará los síntomas de THDA. No se usan agonistas de colinorreceptores de acción directa en el tratamiento de la THDA. Los inhibidores de la recaptura de serotonina se usan para la depresión y algunos otros trastornos.
- 14. La respuesta es E.** La terbutalina, un agonista β_2 , se usa para suprimir el trabajo de parto prematuro, por su capacidad de detener las contracciones uterinas. La tamsulosina, un bloqueador α_1 , se usa para la hipertrofia prostática benigna. La cevimelina, un antagonista colinérgico, se usa para tratar el síndrome de Sjögren. El atracurio, un bloqueador muscular no despolarizante se usa para la anestesia. La tolterodina, un bloqueador muscarínico, se usa para tratar la incontinencia urinaria.
- 15. La respuesta es B.** Los agonistas de receptores adrenérgicos α_1 , como la terazosina, pueden causar hipotensión postural significativa y deberían prescribirse con cuidado en la población de edad avanzada. El broncoespasmo es un posible efecto secundario de los bloqueadores β , que también pueden producir insuficiencia cardíaca en algunos pacientes. La sedación es frecuente con el uso de algunos agentes, como el propranolol. Se puede observar abuso de fármacos en los pacientes que utilizan agonistas de receptores adrenérgicos de acción central, como la anfetamina.
- 16. La respuesta es A.** Los bloqueadores β , como el atenolol, son hoy parte del tratamiento del infarto de miocardio agudo, junto con oxígeno, nitroglicerina y morfina. Disminuyen la actividad simpática y la contractilidad cardíaca, lo que aminora la demanda de oxígeno. Los agonistas α , como la fenilefrina, se usan en el tratamiento de la hipotensión por choque. Es factible utilizar agonistas muscarínicos, como la pilocarpina, en el tratamiento del glaucoma. Los bloqueadores neuromusculares, como el atracuronio, se usan en anestesia. Los agonistas de dopamina se usan en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 17. La respuesta es D.** El bloqueador β , propranolol, es una buena opción de medicamento antihipertensivo; sin embargo, también se usa con éxito para otras indicaciones, como la profilaxis de la migraña, la ansiedad situacional y las palpitaciones inducidas por el hipertiroidismo. Las otras opciones son todas de medicamentos antihipertensivos aceptables, pero de esta lista sólo el propranolol se usa para la profilaxis de la migraña.
- 18. La respuesta es D.** El metoprolol es más selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 , que son más

abundantes en el corazón que en los pulmones. Es posible que el propranolol, aporte beneficio en la profilaxis de la migraña.

19. **La respuesta es D.** La prazosina es el único fármaco enlistado que bloquea los receptores adrenérgicos α_1 postsinápticos e inhibe la vasoconstricción mediada por epinefrina.
20. **La respuesta es D.** El edrofonio, que aumenta la fortaleza muscular en pacientes con miastenia no tratados, es el inhibidor de acetilcolinesterasa preferido (prueba de Tensilon) porque tiene una breve duración de acción.
21. **La respuesta es B.** La pilocarpina es un agonista de los colinorreceptores muscarínicos.
22. **La respuesta es B.** La colinesterasa plasmática se encarga de la inactivación rápida de la succinilcolina.
23. **La respuesta es A.** En los pacientes con hipertermia maligna, un raro trastorno hereditario, un retículo sarcoplásmico alterado no puede secuestrar calcio. La secreción súbita de calcio produce una contracción muscular extensa, que puede aminorarse con el uso de dantroleno.
24. **La respuesta es A.** La clonidina actúa en los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos y se utiliza para tratar la hipertensión. El metaproterenol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 . La dobutamina es un agonista relativamente selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 . La dopamina activa tanto los receptores de dopamina presinápticos como postsinápticos y también los receptores adrenérgicos β_1 .
25. **La respuesta es B.** En ausencia de un antagonista del receptor nicotínico, la norepinefrina puede causar un incremento reflejo de la actividad vagal mediada por los barorreceptores. La presencia de tal agente desenmascara el efecto estimulante directo de la norepinefrina sobre la frecuencia cardíaca.
26. **La respuesta es E.** La atropina bloquea los efectos del aumento de la acetilcolina resultantes de la inhibición de la colinesterasa. La fisostigmina activa de forma indirecta a los colinorreceptores; el betanecol y la pilocarpina activa de manera directa los colinorreceptores. El propranolol es un antagonista de los receptores adrenérgicos β .
27. **La respuesta es A.** Los colinorreceptores nicotínicos se encuentran en las células cromafines de la médula suprarrenal. En los otros sitios, la acetilcolina activa los colinorreceptores muscarínicos.
28. **La respuesta es D.** La secreción de óxido nítrico activa a la guanilato de ciclasa, con aumento del guanosina 3',5' monofosfato (GMP cíclico) y secuestra calcio. Esto lleva a la relajación del músculo liso vascular.
29. **La respuesta es C.** La dobutamina, un agonista de los receptores adrenérgicos β_1 relativamente selectivo, aumenta el gasto cardíaco y disminuye la resistencia periférica. El metaproterenol tiene una acción relativamente más selectiva sobre el sistema respiratorio que sobre el cardiovascular. La fenilefrina y la norepinefrina aumentan la resistencia periférica. El isoproterenol aumenta la frecuencia cardíaca.
30. **La respuesta es D.** La atropina produce midriasis y cicloplejía (incapacidad de acomodación para la visión cercana). La fenilefrina causa midriasis sin cicloplejía. El carbachol causa constricción pupilar. La prazosina es un antagonista de los receptores adrenérgicos α .
31. **La respuesta es A.** La acumulación de acetilcolina por inhibición de la colinesterasa por la neostigmina revertirá la acción de agentes de bloqueadores neuromusculares competitivos.
32. **La respuesta es B.** El antagonista de los receptores adrenérgicos β_1 bloquea la actividad receptor adrenérgico β_1 de la dobutamina.

33. **La respuesta es C.** Los agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos β , como el timolol, disminuyen la formación de humor acuoso.
34. **La respuesta es C.** La fenilefrina activa a los receptores adrenérgicos α y produce vasoconstricción.

I. DIURÉTICOS

A. Introducción

1. **Función.** Los diuréticos **aumentan la producción de orina** por su efecto sobre el riñón (figura 3-1). La mayor parte de estos agentes modifica el equilibrio del agua de manera indirecta al cambiar la reabsorción o secreción de electrólitos. Los agentes osmóticos afectan de forma directa el equilibrio del agua.
2. **Efectos.** Los diuréticos natriuréticos producen **diuresis** en relación con un aumento de la excreción de sodio (Na^+), con el resultado de una pérdida concomitante de agua y la disminución del volumen extracelular.
3. **Usos terapéuticos.** Los diuréticos se usan, en general, para tratar el edema, la hipertensión, la **insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)**, y las anomalías de la distribución de líquidos corporales.
4. **Efectos secundarios.** Los diuréticos pueden causar desequilibrios electrolíticos como hipopotasiemia, hiponatriemia e hipocloremia, así como trastornos del equilibrio acidobásico.

B. Diuréticos tiazídicos

1. **Mecanismo.** Los diuréticos tiazídicos se **administran PO** y producen diuresis en 1 a 2 horas. Se **secretan hacia la luz** del túbulo proximal mediante acarreadores de aniones orgánicos.
 - a. Estos agentes inhiben la reabsorción activa del cloruro de sodio (NaCl) en el túbulo contorneado distal por interferencia con un cotransportador de Na^+-Cl^- (**NCC**), una proteína de transporte específica de Na^+/Cl^- (figura 3-2), con el resultado de la excreción neta de Na y un volumen de agua acompañante.
 - (1) Estos agentes aumentan la excreción de Cl^+ , Na^+ , potasio (K^+), y a dosis altas, de HCO_3^- .
 - (2) **Disminuyen la excreción de calcio (Ca^{2+}).**
 - b. Los **verdaderos** diuréticos **tiazídicos** son derivados de las sulfonamidas (sulfonamídicos). Muchos también **inhiben a la anhidrasa carbónica**, con el resultado de reabsorción de bicarbonato (HCO_3^-) por el túbulo proximal.
2. **Agentes específicos**
 - a. Los **prototipos** de diuréticos tiazídicos incluyen a **clorotiazida** e **hidroclorotiazida**. Otros agentes incluyen a la meticlotiazida. La clorotiazida es la única tiazida disponible para uso parenteral.
 - b. Los **fármacos semejantes a las tiazidas**, como **metolazona**, **clortalidona** e **indapamida**, tienen propiedades generales similares a las de los diuréticos tiazídicos (tabla 3-1). Sin embargo, a diferencia de éstos, son eficaces en presencia de alguna alteración renal. La indapamida ha mostrado especial utilidad en los pacientes diabéticos con hipertensión, en quienes disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular.
3. **Usos terapéuticos**

- a. Diuréticos tiazídicos son la clase preferida de diurético para el tratamiento de **hipertensión esencial** cuando la función renal es normal; a menudo se usan en combinación con otros agentes antihipertensivos para incrementar sus efectos de disminución de la presión arterial. Disminuyen el volumen plasmático y la resistencia periférica total.

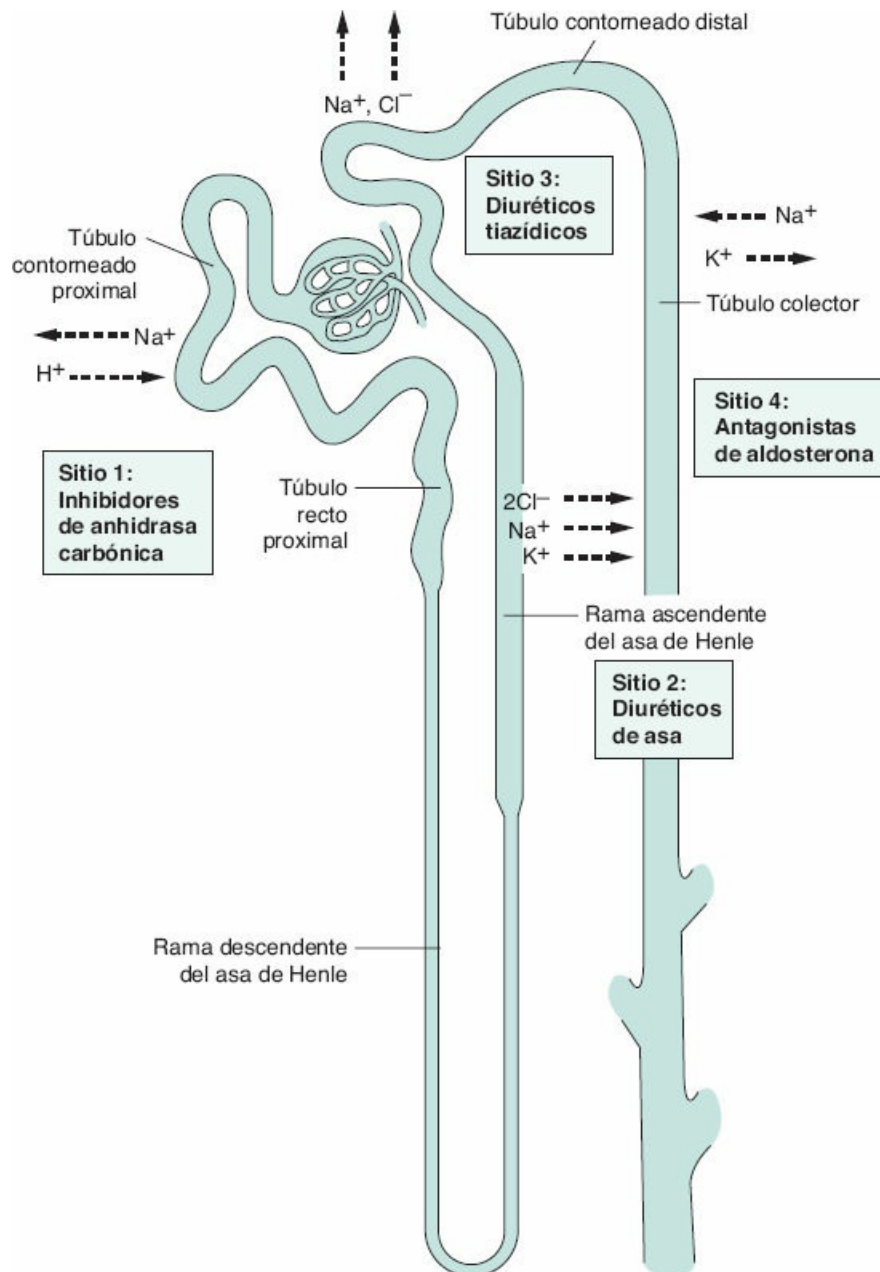


FIGURA 3-1. La nefrona se puede dividir en cuatro sitios desde los puntos de vista anatómico y farmacológico. El sitio 1 es el túbulo proximal, lugar de acción de los inhibidores de la de anhidrasa carbónica. El sitio 2 es la porción ascendente del asa de Henle, sitio de acción de los diuréticos de asa. El sitio 3 es el túbulo contorneado distal, lugar de acción de las tiazidas. El sitio 4 es el túbulo colector, lugar de acción de los antagonistas de la aldosterona. Cl^- , cloro; H^+ , hidrogeno; K^+ , potasio; Na^+ , sodio.

- b. Estos agentes disminuyen la formación de nuevos cálculos de calcio en la **hipercalcemia idiopática**.
- c. Los diuréticos tiazídicos pueden ser útiles en pacientes con diabetes insípida que no responde a la hormona antidiurética (ADH).
- d. Estos agentes se usan a menudo en combinación con un diurético ahorrador de potasio para tratar el **edema cardiaco leve**, el **edema de la cirrosis o el nefrótico** y aquel **producido por desequilibrios**

hormonales. Con frecuencia se usan en el tratamiento de la enfermedad de **Ménière**.

4. **Efectos adversos y contraindicaciones.** Los diuréticos tiazídicos deben usarse con precaución en presencia de enfermedades renales o hepáticas, como la cirrosis, y sólo como tratamiento auxiliar en el síndrome nefrótico.

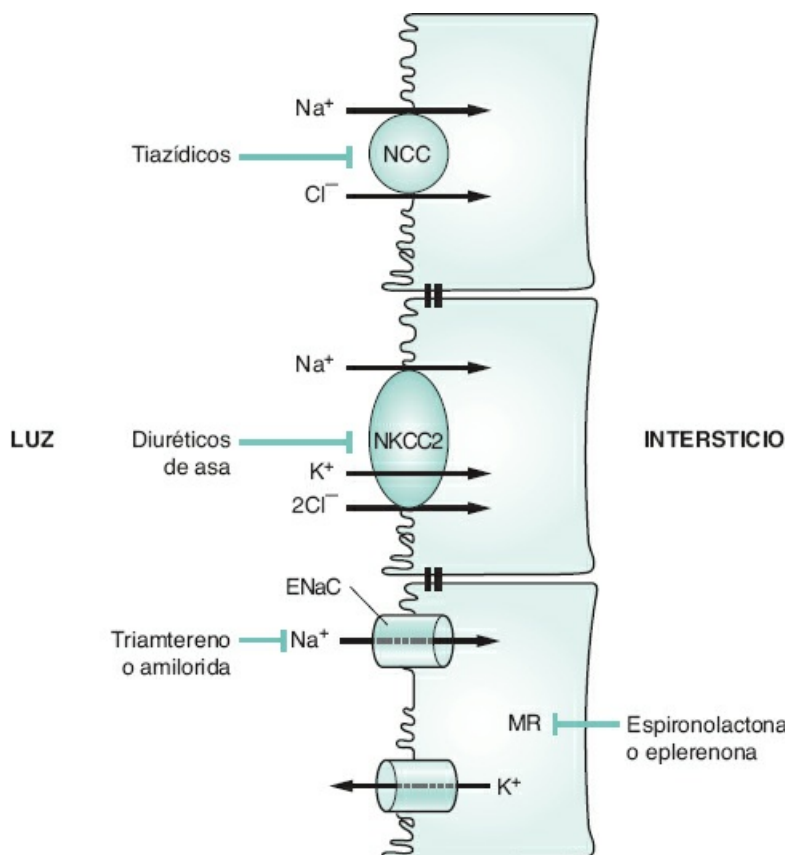


FIGURA 3-2. Los blancos farmacológicos de los diuréticos tiazídicos y de asa son los cotransportadores transmembrana, en tanto que la amilorida es un canal específico de Na⁺.

- Los diuréticos tiazídicos producen desequilibrios electrolíticos, como **hipopotasemia**, **hiponatremia** y **alcalosis hipoclorémica**. Tales desequilibrios a menudo se acompañan de alteraciones del sistema nervioso central (SNC), incluidos mareo, confusión e irritabilidad; debilidad muscular, arritmias cardíacas y disminución del K⁺ plasmático, así como **mayor sensibilidad a la digital**. Se recomiendan dietas bajas en Na⁺ y altas en K⁺; pueden necesitarse complementos de K⁺.
- Estos agentes a menudo **elevan el urato sérico**, supuestamente como resultado de la competencia por los acarreadores de aniones orgánicos (que también eliminan el ácido úrico). Pueden aparecer síntomas similares a los de la gota.
- Los diuréticos tiazídicos pueden causar **hiperglucemia** (en especial en los pacientes con diabetes), **hipertrigliceridemia**, **hipercolesterolemia**, así como reacciones de hipersensibilidad (a grupos sulfato).

C. Diuréticos de asa

1. **Mecanismo.** Los diuréticos de asa se administran PO o IV y se eliminan por filtración y secreción tubular; ocurre alguna eliminación a través de la vía hepatobiliar. Se administran por vía oral o parenteral. Ocurre diuresis en los 5 minutos siguientes a su administración IV y en los 30 siguientes a su administración oral.
 - Los diuréticos de asa inhiben la reabsorción activa de NaCl en la rama ascendente y gruesa del asa de Henle por inhibición de **NKCC2**, un cotransportador de Na⁺/K⁺/2Cl⁻. Debido a la elevada capacidad de reabsorción de NaCl en este segmento, los agentes activos en este lugar aumentan de manera

notoria la excreción de agua y electrolitos, por lo que se conocen como **diuréticos de techo alto**.

- b. Los diuréticos de asa causan mayor producción de prostaglandinas renales; por lo que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden disminuir la eficacia de los diuréticos de asa.
- c. Estos agentes disminuyen la reabsorción de Cl^- y Na^+ ; **umentan la excreción de Ca^{2+}** , y la pérdida de K^+ y magnesio (Mg^{2+}).

t a b l a 3-1 Diuréticos tiazídicos y agentes relacionados			
Fármaco	Clase química	Potencia	Semivida (h)
Clorotiazida	Benzotiadiazida	0.1	2
Hidroclorotiazida	Benzotiadiazida	1.0	3
Metolazona	Quinazolina	5	5
Clortalidona	Quinazolina	10	26
Indapamida	Indolina	20	16

2. **Agentes específicos.** Los fármacos prototipo incluyen furosemida y bumetanida, así como ácido etacrínico y torsemida. La **furosemida, la torsemida y la bumetanida contienen un grupo sulfhidrilo**, pero el **ácido etacrínico no**; una consideración importante para los pacientes sensibles a las sulfas.

3. Usos terapéuticos

- a. Los diuréticos de asa se usan en el tratamiento de la **ICC** para disminución del **edema pulmonar agudo** y el edema refractario a otros agentes. Son sinérgicos con los diuréticos tiazídicos cuando son coadministrados.
- b. Estos agentes se usan para tratar la **hipertensión**, en especial en individuos con **disminución de la función renal**. Disminuyen el volumen plasmático y también la resistencia periférica total.
- c. Se usan además para tratar la **hiperpotasiemia aguda y la intoxicación por haluros**.
- d. Estos fármacos suelen ser eficaces para la producción de diuresis en pacientes que responden al máximo a otros tipos de diuréticos.

4. Efectos adversos y contraindicaciones

- a. Los diuréticos de asa producen **hipotensión** y **pérdida de volumen**, así como **hipopotasemia**, debido a su mayor secreción de K^+ . También pueden producir **alcalosis** por incremento de la secreción de H^+ . Puede ocurrir además disminución de Mg^{2+} ; el tratamiento se instituye a menudo de manera gradual para llevar al mínimo los desequilibrios de electrolitos y el consumo de volumen.
- b. Es factible que los diuréticos de asa causen **ototoxicidad** relacionada con la dosis, con mayor frecuencia en individuos con alteración renal. Tales efectos son más pronunciados con el ácido etacrínico que con la furosemida. Es indispensable que estos agentes se administren con precaución en presencia de enfermedad renal o con el uso de otros agentes ototóxicos, como los **aminoglucósidos**.
- c. Es posible que estos agentes causen reacciones de hipersensibilidad. El ácido etacrínico produce trastornos GI.

D. Diuréticos ahorradores de potasio

1. Mecanismo

- a. Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen la **reabsorción de Na^+** y la **secreción de K^+** en la porción distal de la nefrona (túbulo colector).
- b. No son diuréticos potentes cuando se usan solos; se utilizan principalmente en combinación con otros diuréticos.

2. Fármacos seleccionados

- a. Los **antagonistas del receptor de mineralocorticoides** (aldosterona) incluyen **epplerenona**, que es muy selectiva del receptor, y **espironolactona**, que se une a otros receptores nucleares, como los de andrógenos.

(1) **Mecanismo.** Estos agentes inhiben la acción de la aldosterona por su unión competitiva al receptor de mineralocorticoides y prevención de los eventos celulares subsecuentes que regulan la

secreción de K^+ y H^+ y la reabsorción de Na^+ . Una de sus acciones importantes es la disminución de la biosíntesis del canal epitelial de sodio (ENaC) en el túbulo colector.

- (a) Estos agentes son activos sólo cuando hay presencia de mineralocorticoides endógenos; efecto que aumenta cuando las cifras de estas hormonas son elevadas.
- (b) Estos agentes se administran PO y se metabolizan en el hígado. Sus efectos terapéuticos se alcanzan sólo después de varios días.
- (2) **Usos terapéuticos.** Estos fármacos se usan, en general, en combinación con un diurético tiazídico o de asa para tratar **hipertensión, ICC y edema refractario**. También se utilizan para inducir la diuresis en circunstancias clínicas relacionadas con hiperaldosteronismo, como **hiperplasia suprarrenal** y en presencia de **adenomas productores de aldosterona**, cuando no es posible una intervención quirúrgica.
- (3) **Efectos adversos y contraindicaciones**
 - (a) Es posible que estos agentes causen **hiperpotasiemia, acidosis metabólica hiperclorémica**, y arritmias cardíacas. La espironolactona se asocia con **ginecomastia** y también es factible que cause anomalías menstruales en las mujeres.
 - (b) Estos fármacos están **contraindicados en presencia de insuficiencia renal**, en especial en los pacientes con diabetes. Es indispensable utilizarlos con precaución en presencia de enfermedad hepática. Están contraindicados en presencia de otros diuréticos ahorradores de potasio y es necesario utilizarlos con **precaución** extrema en los individuos que toman un **inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina**.

b. Amilorida y triamtereno

- (1) **Mecanismo.** La amilorida y triamtereno se unen a ENaC y lo bloquean y, por lo tanto disminuyen la absorción de Na^+ y la excreción de K^+ en el túbulo colector independientemente de la presencia de mineralocorticoides.
 - (a) Estos fármacos producen efectos diuréticos 2 a 4 horas después de su administración oral.
 - (b) El **triamtereno** aumenta la excreción urinaria de Mg^{2+} , pero la amilorida no; el triamtereno y la amilorida se metabolizan en el hígado. Ambos fármacos **se secretan en el túbulo proximal**.
- (2) **Usos terapéuticos.** Estos agentes se usan para tratar **ICC, cirrosis y edema** causados por hiperaldosteronismo secundario. Están disponibles en productos combinados que contienen diuréticos tiazídicos o de asa (p. ej., triamtereno/hidroclorotiazida, amilorida/hidroclorotiazida) para tratar la hipertensión.
- (3) **Efectos adversos y contraindicaciones.** La amilorida y el triamtereno producen **hiperpotasiemia**, su efecto adverso más frecuente, y arritmias ventriculares. Es indispensable disminuir la ingestión de potasio en los alimentos. Sus efectos adversos menores incluyen náusea y vómito. El uso de estos fármacos está contraindicado en presencia de nefropatía.

E. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

- 1. **Mecanismo.** Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben esta hormona en todas las partes del cuerpo. En el riñón, los efectos ocurren de manera predominante en el túbulo proximal.
 - a. Estos fármacos disminuyen la reabsorción de HCO_3^- y la captación concomitante de Na^+ . También inhiben la excreción de hidrógeno (H^+) y la captación de Na^+ acoplada.
 - b. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica se **absorben del sistema GI** y se secretan en el **túbulo proximal**. Se observan cambios del pH urinario en 30 minutos.
- 2. Los **fármacos prototipo** incluyen **acetazolamida y metazolamida**, agentes derivados de las **sulfonamidas**, precursores de los diuréticos tiazídicos. (Las tiazidas separan la natriuresis de la inhibición de la anhidrasa carbónica.)
- 3. **Usos terapéuticos.** Rara vez se utilizan los inhibidores de anhidrasa carbónica como diuréticos.
 - a. Se trata de fármacos con utilidad máxima en el tratamiento del **glaucoma**. Sirven para disminuir la velocidad de la formación de HCO_3^- en el humor acuoso y, en consecuencia, disminuyen la presión intraocular.

- b. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica a veces se usan como adyuvantes para el tratamiento de **trastornos convulsivos**, pero la aparición de tolerancia limita su uso.
- c. Estos agentes pueden usarse para producir la alcalinización de la orina deseada para **aumentar la secreción renal de ácido úrico y cisteína**.
- d. Es factible utilizarlos para profilaxis y tratamiento del **mal de montaña agudo**.

4. **Reacciones adversas y contraindicaciones**

- a. Las reacciones adversas incluyen **acidosis metabólica** por disminución de las reservas de bicarbonato. La alcalinidad urinaria disminuye la solubilidad de las sales de calcio y aumenta la propensión a la formación de cálculos renales. El **consumo de potasio** puede ser grave.
- b. Después de dosis grandes, los inhibidores de la anhidrasa carbónica, por lo general, producen mareo y parestesias.
- c. El uso de estos fármacos está contraindicado en presencia de **cirrosis hepática**.

F. **Agentes que influyen en la excreción de agua**

1. **Los agentes osmóticos** incluyen **manitol, glicerina, urea y solución salina hipertónica**. Estos agentes se filtran con facilidad, y como son solutos que no se reabsorben, promueven la difusión de agua y disminuyen la reabsorción neta de Na^+ . **Por lo general se utilizan para disminuir la presión intracraneal por traumatismos y la presión intraocular antes de un procedimiento quirúrgico.**
 - a. El **manitol y la urea** se administran por vía intravenosa.
 - (1) **Usos terapéuticos**
 - (a) El **manitol** se usa para la **profilaxis de la insuficiencia renal aguda** producto de un traumatismo físico o una intervención quirúrgica. Incluso cuando la filtración está disminuida, ingresa suficiente manitol al túbulo para promover el gasto urinario.
 - (b) El **manitol** puede también ser útil para disminuir el edema cerebral y la presión intraocular.
 - (c) La **urea** puede ser empleada para el tratamiento de la hipertensión intracraneana o intraocular.
 - (2) **Efectos adversos y contraindicaciones.** Debido a que las fuerzas osmóticas que disminuyen el volumen intracelular por último expanden el volumen extracelular, es posible que ocurran efectos adversos graves en los pacientes con ICC. Los efectos adversos menores incluyen cefalea y náusea.
 - b. La **glicerina**, un fármaco usado principalmente para **procedimientos oftálmicos**, se administra por vía oral. La glicerina anhidra tópica es útil para el **edema corneal**.
2. **Los agentes que influyen en la acción de la hormona antidiurética (ADH o vasopresina)** alteran la permeabilidad al agua de la superficie luminal del conducto colector medular, producen canales de agua específicos, llamados acuaporina II, que se insertan en la membrana plasmática (figura 3-3). Bajo condiciones de deshidratación, la concentración de ADH aumenta para conservar el agua corporal. Los agentes que **elevan** o simulan la ADH son **antidiuréticos**; aquéllos que **disminuyen** o antagonizan la acción de la ADH son **diuréticos**. La vasopresina se une a tres receptores: V_{1a} en la vasculatura, V_{1b} en el cerebro y V_2 en los túbulos colectores renales.
 - a. Vasopresina o sus análogos
 - (1) **Usos terapéuticos.** Estos agentes son útiles en el tratamiento de la **diabetes insípida neurohipofisaria**. La **desmopresina** (DDAVP), uno de los análogos más útiles, se usa también para tratar la **enuresis nocturna**. Reportes de la literatura sugieren que la vasopresina y sus análogos son útiles para mantener la presión arterial en pacientes con **choque séptico** y para aumentar el **factor VIII de la coagulación** en algunos pacientes con el tipo I de la enfermedad de von Willebrand.
 - (2) **Efectos adversos y contraindicaciones.** Es posible que estos fármacos produzcan **efectos adversos cardíacos graves** y es indispensable utilizarlos con precaución en los individuos con arteriopatía coronaria. Se presenta hiponatremia en ~5% de los pacientes.
 - b. Cloropropamida, paracetamol, indometacina y clofibrato.
 - (1) **Mecanismos**

- (a) **Clorpropamida, paracetamol e indometacina** aumentan la acción de la ADH, al menos de forma parcial, por disminución de la producción de prostaglandinas en el riñón.
- (b) El **clofibrato** aumenta la secreción central de ADH.
- (2) **Usos terapéuticos.** Estos agentes son útiles como antidiuréticos en los pacientes con diabetes.
- c. Los **antagonistas de ADH** incluyen los vaptanos: **conivaptán**, un antagonista mixto V_{1a} y V_2 , y el **tolvaptán**, un antagonista V_2 selectivo.
- (1) **Usos terapéuticos.** El **conivaptán** tiene aprobación de uso para tratar la **hiponatremia hipervolémica y el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH)**. El **tolvaptán** tiene aprobación de uso para tratar la **hiponatremia** relacionada con ICC, cirrosis y SIADH. Los vaptanos pueden ser más eficaces para tratar la hipervolemia en ICC que los diuréticos.
- d. Los antagonistas no competitivos de la acción de ADH, incluyen **demeclociclina y carbonato de litio**. Pueden ser útiles para tratamiento de la secreción en el **SIADH**, como se observa en algunos cánceres pulmonares.

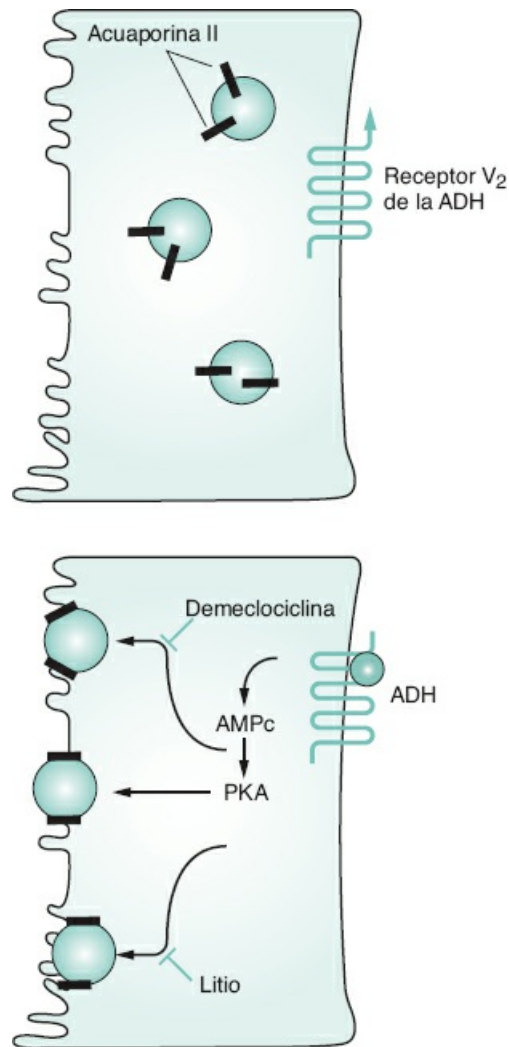


FIGURA 3-3. Los mecanismos de acción de la ADH incluyen la unión de ligando al receptor V_2 , que se acopla con mayor producción de AMPc. Esto finalmente causa aumento en la inserción del transportador específico de agua, acuaporina II, en la membrana plasmática apical.

G. Otros diuréticos

- Los **diuréticos xantínicos** actúan aumentando el gasto cardíaco y promoviendo mayor tasa de filtración glomerular. Rara vez se usan como diuréticos, pero se presenta ese efecto ante otras aplicaciones clínicas (p. ej., broncodilatación). El mecanismo de esta acción es un antagonismo de los receptores de adenosina.

2. Las **sales acidificantes** (p. ej., **cloruro de amonio**) disminuyen el pH y aumentan la concentración luminal de Cl^- y Na^+ . A veces se usan en combinación con diuréticos de alta eficacia para contrarrestar la alcalosis.

II. INHIBIDORES DEL TRANSPORTE TUBULAR NO DIURÉTICOS

A. Los inhibidores no diuréticos influyen en el transporte de aniones orgánicos, incluyendo el endógeno, ácido úrico y cationes. El transporte ocurre en el túbulo proximal; los compuestos orgánicos ingresan a la célula por difusión facilitada de Na^+ y se excretan hacia el lumen por un transportador de iones orgánicos específico. El **para-aminohipurato**, no usado en clínica, es un compuesto clásico utilizado para estudiar estos fenómenos.

B. Agentes uricosúricos

1. **Mecanismo.** Los agentes uricosúricos **aumentan la excreción de ácido úrico**. De manera paradójica, debido al equilibrio entre su captación al interior de una célula, la excreción desde ésta y su reabsorción desde el lumen, las dosis bajas de estos agentes a menudo disminuyen la excreción de urato, en tanto las dosis altas la incrementan.
2. **Usos terapéuticos.** Estos fármacos se usan a menudo para el tratamiento profiláctico de la gota.
3. **Grupos seleccionados**

a. Probenecid

- (1) **Mecanismo.** El probenecid se administra PO y se secreta por el túbulo proximal.
 - (a) El probenecid **inhibe la secreción de aniones orgánicos** (p. ej., del plasma al lumen tubular). Los transportadores de iones orgánicos predominantes en el riñón son TAO-3 y TAO-1. El probenecid se perfeccionó para **disminuir la secreción de penicilina** (un ácido orgánico) y así prolongar la eliminación del antibiótico. Esto se afecta por la inhibición de **TAO**. Otros fármacos cuya secreción se inhibe por el probenecid incluyen **indometacina y metotrexato**.
 - (b) A dosis mayores, el probenecid también **disminuye la reabsorción de ácido úrico por inhibición de URAT1, una proteína transportadora de uratos**. Esto da como resultado un incremento neto en la excreción de uratos y contribuye a la utilidad del fármaco para tratar la gota.
- (2) **Usos terapéuticos.** El probenecid se usa para **prevenir la gota** en individuos con función renal normal. También se utiliza como **adyuvante del tratamiento con penicilina**, cuando se requieren cifras séricas prolongadas después de una sola dosis, o para aumentar la concentración del antibiótico en el SNC.
- (3) **Efectos adversos y contraindicaciones.** Los efectos adversos más frecuentes del pro benecid son las reacciones de hipersensibilidad e irritación gástrica.

b. Alopurinol y febuxostat (ver Capítulo 6)

- (1) **Mecanismo.** Estos agentes no son uricosúricos, más bien **inhiben a la oxidasa de xantinas**, que participa en la síntesis del ácido úrico. El resultado es **disminución de la producción de ácido úrico**. El **febuxostat** puede ser más selectivo para la oxidasa de xantinas que el alopurinol.
- (2) **Usos terapéuticos.** Estos fármacos se utilizan para el tratamiento profiláctico de la gota y **no deben utilizarse para tratar un ataque agudo. Para los ataques agudos se usa colchicina o un AINE**.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Diuréticos–tiazídicos

Clorotiazida
Hidroclorotiazida
Meticlotiazida
Politiazida

Diuréticos similares a los tiazídicos

Metolazona
Clortalidona
Indapamida

Diuréticos de asa

Furosemida
Bumetanida
Ácido etacrínico
Torsemida

Diuréticos ahorradores de potasio

Espironolactona
Amilorida
Triamtereno
Eplerenona

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Acetazolamida
Metazolamida
Diclorfenamida

Diuréticos osmóticos

Manitol
Urea
Glicerina

Agonistas de la hormona antidiurética

Desmopresina
Lisina vasopresina
Vasopresina

Antagonistas de diuréticos

Conivaptán
Tolvaptán
Demeclociclina
Carbonato de litio

Agentes uricosúricos

Probenecid

Inhibidores de la síntesis del urato

Alopurinol
Febuxostat

Otros agentes contra la gota

Colchicina
Pegloticase

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Una mujer de 35 años de edad acude a su consultorio para una revisión de rutina. No presenta manifestaciones. A la exploración su presión arterial está ligeramente elevada, en 145/85. Su condición física es adecuada y sigue una alimentación saludable. Usted decide iniciar tratamiento anti-hipertensivo y prescribe hidroclorotiazida. ¿Cómo funciona este agente?

- (A) Inhibe la reabsorción de cloruro de sodio al inicio del túbulo contorneado distal
- (B) Disminuye la excreción neta de cloro, sodio y potasio
- (C) Aumenta la excreción de calcio
- (D) Inhibe la reabsorción de cloruro de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle
- (E) Interfiere con la secreción de potasio

2. Un niño de 7 años de edad es llevado a la clínica por su madre. Refiere dolor agudo en los flancos, así como disuria y frecuencia urinaria. El médico ordena una medición calcio en orina de 24 horas y los resultados son anormales. Después de un estudio adicional se diagnostica hipercalcemia idiopática al niño. ¿Cuál es un tipo común del medicamento usado para esta afección?

- (A) Diuréticos de asa
- (B) Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- (C) Diuréticos tiazídicos
- (D) Diuréticos ahorradores de potasio
- (E) Diuréticos osmóticos

3. Un hombre de 45 años de edad con antecedente de hipertensión controlada con un medicamento acude a su consultorio con manifestaciones de dolor y edema del dedo gordo del pie izquierdo. Usted sospecha gota y verifica su concentración de ácido úrico, que resulta elevada. Al observar la lista de medicamentos que está tomando el paciente usted se percata de que uno podría ser la causa de sus síntomas actuales. ¿Cuál medicamento es la posible causa?

- (A) Acetazolamida
- (B) Amilorida
- (C) Espironolactona
- (D) Hidroclorotiazida
- (E) Manitol

4. Un hombre de 57 años de edad con antecedente de abuso de alcohol ingresa por un primer episodio de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), que quizá fue resultado de una cardiomiopatía alcohólica no tratada. El cardiólogo decide iniciar tratamiento con diuréticos. ¿Qué clase de diuréticos se prefiere en este contexto?

- (A) Diuréticos de asa porque ejercen sus acciones en el túbulo contorneado distal
- (B) Diuréticos de asa porque la rama gruesa ascendente del asa de Henle es una zona de elevada capacidad para la reabsorción de NaCl
- (C) Diuréticos tiazídicos porque ejercen su acción en la rama ascendente y gruesa del asa de Henle
- (D) Diuréticos tiazídicos porque aumentan el gasto cardíaco

(E) Diuréticos tiazídicos porque aumentan la resistencia vascular periférica

5. Una mujer de 66 años de edad tiene un infarto de miocardio intrahospitalario y de inmediato presenta insuficiencia respiratoria. A la exploración usted se percata de que tiene edema pulmonar de inicio rápido como resultado del infarto. Junto con el tratamiento del infarto de miocardio, usted inicia furosemida para tratar el edema pulmonar. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este agente?

(A) Inhibición de la acción de la aldosterona por unión a su receptor en las células principales del conducto colector

(B) Disminución de la reabsorción de bicarbonato y captación concomitante de sodio

(C) Inhibición de la reabsorción activa del cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal

(D) Alteración de la difusión de agua con relación al sodio, aminorando así la reabsorción de sodio

(E) Inhibición de la reabsorción activa del cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle

6. A una mujer de 87 años de edad que toma múltiples medicamentos para su “enfermedad cardíaca” se le prescribe gentamicina por diverticulitis. Después de unos días de recibir el antibiótico refiere mareo y zumbido. ¿Cuál “medicamento cardíaco” podría estar recibiendo?

(A) Espironolactona

(B) Hidroclorotiazida

(C) Manitol

(D) Ácido etacrínico

(E) Urea

7. Un hombre de 54 años de edad tiene insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) después de presentar su segundo infarto de miocardio. Su médico le prescribe un esquema de varios medicamentos que incluyen furosemida. En la consulta de seguimiento se encuentra que el paciente presenta hipopotasemia, como posible efecto secundario del uso de furosemida. ¿La adición de qué medicamento sería factible para resolver el problema de hipopotasemia y ayudaría a tratar el trastorno subyacente, de ICC?

(A) Alopurinol

(B) Hidroclorotiazida

(C) Espironolactona

(D) Acetazolamida

(E) Ácido etacrínico

8. Un hombre de 60 años de edad con buena condición física previa, acude a su consultorio con hipertensión de nuevo inicio. Dado que ésta es una edad inusual para acudir con hipertensión esencial, usted ordena un estudio amplio. Los resultados señalan cifras bajas de potasio, concentración elevada de aldosterona y cifras baja de renina. Se diagnostica al paciente el síndrome de Conn o hiperaldosteronismo. Una tomografía computarizada (TC) del abdomen revela hiperplasia suprarrenal bilateral, que hace al paciente inoperable. Usted decide iniciar espironolactona. ¿Cómo actúa este medicamento?

(A) Es un agonista del receptor de mineralocorticoides

(B) Interfiere con la acción del receptor de mineralocorticoides

(C) Promueve la reabsorción de sodio

(D) Aumenta la síntesis de canales del sodio en las células principales

(E) Es el único activo cuando no hay mineralocorticoides endógenos

9. Una mujer de 45 años con antecedente prolongado de abuso del alcohol está en tratamiento de ascitis asociada con cirrosis. Su internista decide prescribirle amilorida, un diurético útil para el edema causado por la cirrosis. ¿Qué efecto secundario frecuente debería vigilarse en esta paciente?

(A) Hipernatremia

(B) Hipocalciemia

- (C) Hiperfosfatemia
- (D) Hipermagnesiemia
- (E) Hiperpotasiemia

10. Un hombre de 57 años de edad presenta pérdida progresiva de la visión con una sensación de presión retroocular. Su oftalmólogo diagnostica glaucoma. Para prevenir un avance adicional en la enfermedad y aliviar los síntomas actuales, el médico inicia tratamiento con acetazolamida. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este medicamento?

- (A) Potencia a la anhidrasa carbónica en todas las partes del cuerpo
- (B) Disminuye la reabsorción de bicarbonato
- (C) Aumenta la excreción de hidrógeno
- (D) Aumenta la velocidad de formación de bicarbonato en el humor acuoso
- (E) Aumenta la captación de sodio en el túbulo proximal

11. Un hombre de 50 años de edad con hipertensión leve refiere malestar torácico. Tiene depósitos grasos ligeramente aumentados en las mamas, con pezones prominentes. ¿Cuál de los siguientes medicamentos es la posible causa del efecto adverso?

- (A) Amilorida
- (B) Espironolactona
- (C) Metolazona
- (D) Hidroclorotiazida
- (E) Acetazolamida

12. Puesto que la hipertensión del hombre de la pregunta anterior está controlada, usted decide cambiar a un fármaco que tiene el mismo mecanismo de acción en este paciente, pero que evitará ese efecto adverso. ¿Cuál de los siguientes fármacos usaría usted?

- (A) Amilorida
- (B) Eplerenona
- (C) Clortalidona
- (D) Aldosterona
- (E) Alopurinol

Respuestas

- 1. La respuesta es A.** Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción activa del cloruro de sodio en la parte distal del túbulo contorneado distal de la nefrona por interferencia con el cotransportador de Na/Cl, con el resultado de excreción neta de sodio y agua. Estos agentes aumentan la excreción neta de cloro, sodio y potasio. Aminoran la excreción de calcio. La inhibición de la reabsorción de cloruro de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle describe el mecanismo de acción de los diuréticos de asa. La interferencia con la secreción de potasio se refiere al mecanismo de acción de los diuréticos ahorradores de potasio.
- 2. La respuesta es C.** Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de calcio y, por lo tanto, se pueden usar para la hipercalcemia idiopática. Los diuréticos de asa estimulan la excreción tubular de calcio y pueden, en consecuencia, usarse para tratar la hiperpotasiemia. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos ahorradores de potasio y los osmóticos no tienen un impacto significativo sobre el equilibrio neto del calcio.

- 3. La respuesta es D.** La hidroclorotiazida, un diurético tiazídico, puede precipitar un ataque de gota en los individuos predispuestos, debido a que tales agentes aumentan el ácido úrico sérico como resultado de la competencia por el portador de ácidos orgánicos. Los diuréticos de asa pueden también tener este efecto. La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica; agente que no tiene un impacto significativo sobre la concentración del ácido úrico. La amilorida y la espirono lactona son diuréticos ahorradores de potasio y tampoco tienen impacto significativo sobre la concentración de ácido úrico. Lo mismo es válido para el manitol, un diurético osmótico.
- 4. La respuesta es B.** Se usan diuréticos de asa en casos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y edema pulmonar, dado que dan como resultado una diuresis rápida y significativa. Estos agentes ejercen su acción en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, que es una zona con máxima capacidad de reabsorción de NaCl. Los diuréticos tiazídicos en realidad aminoran el gasto cardiaco al inicio, debido a que disminuyen el volumen sanguíneo. Además, las tiazidas disminuyen la resistencia vascular periférica, porque relajan el músculo liso arteriolar.
- 5. La respuesta es E.** Los diuréticos de asa inhiben la reabsorción activa de NaCl en la rama gruesa ascendente del asa de Henle por inhibición del cotransportador específico de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. La inhibición de la acción de la aldosterona por unión a su receptor en las células principales del conducto colector describe el mecanismo de acción de los diuréticos ahorradores de potasio. La disminución de la reabsorción de bicarbonato y la captación concomitante de sodio se refiere a inhibidores de la anhidrasa carbónica. La inhibición de la reabsorción activa del cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal describe a los diuréticos tiazídicos. Por último, la alteración de la difusión de agua con relación al sodio, que así disminuye la reabsorción de sodio, se refiere a los diuréticos osmóticos.
- 6. La respuesta es D.** La ototoxicidad, según demuestran el zumbido y el mareo, es un efecto secundario de los diuréticos de asa, en especial el ácido etacrínico. Este efecto aumenta cuando se agregan antibióticos aminoglucósidos a ese tratamiento. La espironolactona no se asocia con zumbido. La hidroclorotiazida puede causar gota en los individuos susceptibles. El manitol y la urea son diuréticos osmóticos y no están indicados en los pacientes con enfermedad cardiaca, en especial la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).
- 7. La respuesta es C.** Por lo general se agrega espironolactona al esquema terapéutico de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), ya que contrarresta la pérdida de potasio causada por los diuréticos de asa, como la furosemida. Este agente también es eficaz para disminuir los síntomas del edema refractario. No se usa alopurinol para tratar la ICC. La hidroclorotiazida exacerbará la hipopotasiemia causada por los diuréticos de asa. La acetazolomida no contrarresta la hipopotasiemia. El ácido etacrínico es ejemplo de otro diurético de asa.
- 8. La respuesta es B.** La espironolactona interfiere con la acción del receptor de mineralocorticoides. Previene los sucesos celulares que regulan la secreción de potasio e hidrógeno y la reabsorción de sodio. La espironolactona es un antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Aminora la síntesis de los canales de sodio en las células epiteliales de los túbulos colectores. Este agente es activo sólo en presencia de mineralocorticoides endógenos.
- 9. La respuesta es E.** La hiperpotasiemia, un efecto secundario que de manera potencial pone en riesgo la vida, debería reconocerse como posible resultado del uso de amilorida. Puede ocurrir hiponatremia, no la hipernatremia, con amilorida, agente que no afecta el equilibrio de calcio o fósforo en grado significativo. El triamtereno, otro diurético ahorrador de potasio, puede causar mayor excreción urinaria de magnesio; no se sabe que la amilorida produzca este efecto.
- 10. La respuesta es B.** La acetazolamida pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la anhidrasa carbónica, que disminuyen la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal. Inhiben a la anhidrasa carbónica en todas las partes del cuerpo, incluyendo el humor acuoso, lo que los hace agentes muy útiles para el tratamiento del glaucoma. La acetazolamida inhibe la excreción de hidrógeno y la captación de sodio concomitante.

- 11. La respuesta es B.** La espironolactona antagoniza la acción de los receptores de mineralocorticoides, progesterona y andrógenos. La inhibición de los receptores de andrógenos puede causar ginecomastia e hipersensibilidad mamaria, con mayor frecuencia en los hombres.
- 12. La respuesta es B.** La eplerenona tiene acciones diuréticas basadas en su antagonismo del receptor de mineralocorticoides. En comparación con la espironolactona, es mucho más específica para este receptor y no se asocia con ginecomastia.

I. AGENTES USADOS PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

A. Un repaso

1. Ocurre **insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)** cuando el gasto cardiaco es insuficiente para proveer al cuerpo concentraciones adecuadas de oxígeno. La alteración de la contractilidad y la congestión circulatoria son componentes de la insuficiencia. La elevación compensatoria de la producción de angiotensina II causa retención de sodio y vasoconstricción, y aumenta tanto la formación como el remodelado de la matriz celular.
2. **Agentes terapéuticos** (figura 4-1)
 - a. Aumentan la contractilidad cardiaca.
 - b. Disminuyen la precarga (presión de llenado del ventrículo izquierdo [VI]) y la impedancia aórtica (resistencia vascular sistémica).
 - c. Normalizan la frecuencia y el ritmo cardiacos.

B. Fármacos que inhiben la actividad del sistema renina-angiotensina

1. **Repaso**
 - a. Los fármacos que interfieren con la síntesis de angiotensina II (**inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]**) o actúan como antagonistas de los receptores de angiotensina (**bloqueadores del receptor de angiotensina [BRA]**), están indicados en todos los pacientes con disfunción de VI, sintomáticos o no. Los IECA son cada vez más importantes para el tratamiento de la ICC y han mostrado prevenir o hacer más lento el avance de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con disfunción ventricular. Los agentes que inhiben la **actividad de la renina** son útiles para el tratamiento de la hipertensión.
 - b. Principios del sistema renina-angiotensina (figura 4-2).
2. Los parámetros que aumentan la **secreción de renina** de la corteza renal son: la presión arterial disminuida, el menor aporte de sodio a la corteza, el aumento del sodio en el túbulo distal y la estimulación de la actividad simpática.
3. La renina fragmenta a la proteína, angiotensinógeno, y **libera el decapeptido angiotensina I**, que se convierte enzimáticamente (principalmente en el pulmón) en un octapéptido, la **angiotensina II (Ag II o Ag 1-8)**, por la actividad de la **ECA**; el metabolismo adicional produce el heptapéptido (**Ag 2-8**). La AgII estimula la secreción de aldosterona. La AgI y puede fragmentarse por la **ACE2 hasta Ag 1-7**. Las **acciones de la Ag 1-7 se oponen a las de AgII**.
4. La AgII es un agente vasoconstrictor potente y causa **retención de sodio y agua a través de la secreción de aldosterona**.
5. Las acciones de la AgII son mediadas por los receptores AT1, AT2 y AT4, localizados en casi todos los

tejidos. Las acciones presoras de la AgII son mediadas por los receptores AT1. La Ag 1-7 actúa a través del receptor Mas.

6. La AgII se puede producir también por la acción de quimasas y catepsinas tisulares (p. ej., en el miocardio, el riñón, las glándulas suprarrenales o en las paredes vasculares).

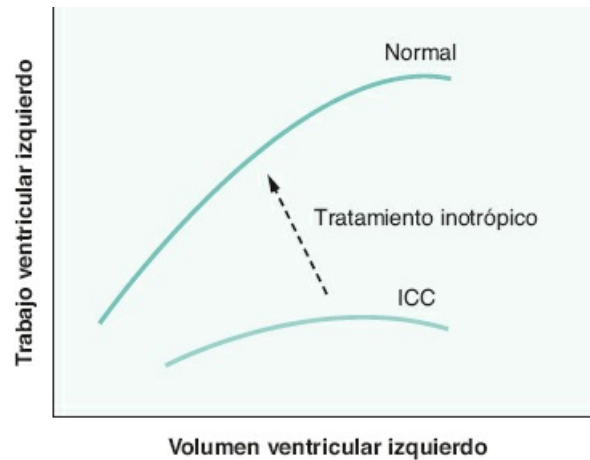


FIGURA 4-1. Blanco terapéutico del tratamiento de la insuficiencia cardíaca (ICC).

7. Debido a que la AgI se produce a través de vías diferentes a la de ECA, los antagonistas del receptor de AgII pueden ser más eficaces y específicos para su actividad.

C. IECA

1. **Mecanismo.** Los IECA disminuyen la producción de AgII a partir de la AgI (ver figura 4-2) por bloqueo de la actividad de la ECA1; no inhiben a la ECA2. El bloqueo de la ECA1 también **disminuye la fragmentación de bradicinina, potente vasodilatador.**
 - a. Estos agentes **contrarrestan** la resistencia vascular periférica elevada y la retención de sodio y agua por AgII y aldosterona.

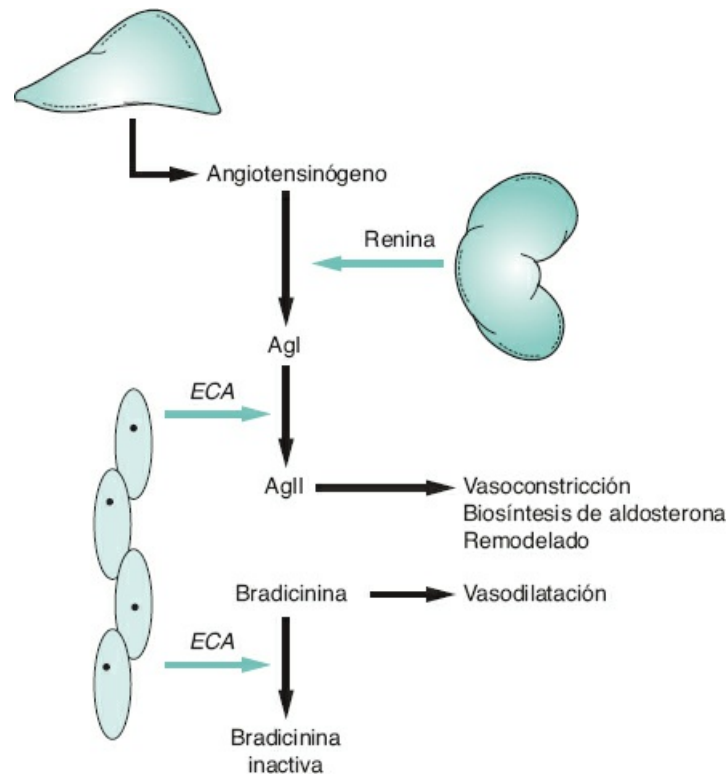


FIGURA 4-2. Principales características del sistema renina-angiotensina.

- b. Los IECA son cada vez más importantes para el tratamiento de la ICC y se ha mostrado que previenen o hacen más lento el avance de la enfermedad en pacientes con disfunción ventricular.
 - c. Los IECA aumentan el gasto cardíaco e inducen dilatación arteriolar sistémica (disminuyen la poscarga).
 - d. Los IECA **causan venodilatación e inducen la natriuresis**, disminuyendo así la precarga.
 - e. Estos fármacos son en especial útiles para el **tratamiento a largo plazo**.
2. **Usos terapéuticos.** Los IECA son muy útiles para el tratamiento de la ICC, **disminuyen el riesgo de recurrencia del infarto de miocardio (IM), disminuyen el avance de la nefropatía diabética** y constituyen un tratamiento de la **hipertensión**. Estos agentes tienen la ventaja de producir mínimos trastornos electrolíticos y menos efectos adversos que muchos otros agentes usados para tratar la hipertensión.
3. **Fármacos seleccionados** (ver la tabla 4-1 para una lista completa)
- a. El **enalapril** es un profármaco que se desesterifica en el hígado para producir **enalaprilat**, que inhibe la ECA.
 - (1) **Usos terapéuticos.** El enalapril es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la ICC y se usa para la hipertensión leve a grave. Los diuréticos aumentan su actividad.
 - (2) **Efectos adversos y contraindicaciones.** Las discrasias sanguíneas y la anemia aplásica son efectos adversos raros, pero graves, del enalapril. Puede alterar también la función renal.
 - b. El captopril, primer IECA y el único de su tipo que contiene azufre, se absorbe del sistema GI y se degrada hasta conjugados bisulfuro. La absorción del fármaco disminuye ~30% por la presencia de alimentos. No entra al SNC. El captopril produce efectos adversos que incluyen exantema, disgeusia, prurito, disminución de peso y anorexia.
 - c. El **lisinopril** es un IECA que permite su dosificación una vez al día. Su biodisponibilidad no es afectada por los alimentos.
4. Los **efectos adversos** son comunes a todos los IECA e incluyen tos seca y, rara vez, angioedema, en especial en la cara (ambos debidos a un aumento en las cifras de bradicinina), hipotensión e hiperpotasiemia.

D. Bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA)

1. Mecanismo de acción

- a. Las acciones de la AgI son mediadas por receptores acoplados a proteínas G y poseen siete proteínas transmembranales que se acoplan con numerosas vías de transducción de señales. Los receptores AT1 se encargan de las acciones presoras, el aumento de la biosíntesis de aldosterona y las acciones proliferativas y fibróticas de AgII. En general, los receptores AT2 antagonizan la acción de los AT1. En varios estudios clínicos los BRA mostraron ser tan eficaces como los IECA en la disminución de la mortalidad por ICC o después de un IM.

t a b l a 4-1 IECA de uso frecuente y BRA		
IECA	BRA	Afinidad AT1/AT2
Captopril	Losartán (p) ^a	1 000
Enalapril (p)	Valsartán	20 000
Fosinopril (p)	Irbesartán	8 500
Lisinopril	Candesartán (p)	10 000
Quinapril (p)	Telmisartán	3 000
Benazepril (p)	Eprosartán	1 000
Moexipril (p)	Olmesartán (p)	12 500
Perindopril (p)		
Ramipril (p)		
Trandolapril (p)		

^a (p) señala a un profármaco, el metabolito activo surge por desesterificación.

2. **Fármaco prototipo de BRA: valsartán**

- a. **Mecanismo.** El valsartán es un derivado imidazólico con elevada afinidad por los receptores AT1 (casi 20 000 veces mayor que por los AT2).
- (1) Las dosis orales se absorben con rapidez. Se obtienen cifras máximas del fármaco en casi 3 horas y presenta una semivida de alrededor de 6 horas.
- (2) El valsartán se excreta en las heces, es probable que mediante excreción biliar.
- b. **Usos terapéuticos.** En los estudios clínicos el valsartán tuvo casi el doble de eficacia que el captopril en los pacientes con disfunción de VI después de un IM. El valsartán es tan eficaz como los IECA para disminuir la presión arterial y está disponible en combinación con hidroclorotiazida para los pacientes refractarios a la monoterapia.
- c. **Efectos adversos y contraindicaciones.** Pueden ocurrir **mareo e hiperpotasiemia** con el valsartán. Puesto que los BRA no llevan a la acumulación de cininas, la incidencia de tos no productiva y angioedema relacionados con los IECA.
- d. Todos los otros BRA (ver tabla 4-1) tienen el mismo mecanismo de acción y efectos adversos equivalentes, pero presentan diferencias farmacocinéticas sutiles. Varían mucho en su afinidad relativa por los receptores AT1 y AT2.
3. **Inhibidores de la renina.** El **aliskiren** es una molécula pequeña **inhibidora directa de la renina**. Se administra por vía oral y se elimina en su mayor parte sin cambios en la orina. Los estudios clínicos sugieren que es casi tan eficaz como los IECA o los BRA para disminuir la presión arterial. Se han reportado diarrea, angioedema e hiperpotasiemia. La incidencia de tos es menor en comparación con la de los IECA. El aliskiren **no** debe combinarse con IECA o con BRA en los pacientes con alteración renal o diabetes, debido a un aumento del riesgo de efectos adversos graves.

E. **Glucósidos cardiacos**

1. Los **glucósidos cardiacos** se usan para el tratamiento de la **ICC** y **algunas arritmias** (fibrilación, taquicardia paroxística y aleteo auriculares). Sin embargo, su uso ha disminuido en forma general en ausencia de datos que respalden una disminución de la mortalidad.
2. El único glucósido cardiaco usado en EUA es la **digoxina**.
3. **Estructura.** Los glucósidos cardiacos son cardenólidos, que contienen un anillo de lactona y una porción esteroide (aglicona) unida a moléculas de glúcidos.
4. **Mecanismo**
- a. Los glucósidos cardiacos **inhiben la ATPasa de Na^+/K^+** con el resultado de un aumento de Na^+ y disminución de K^+ intracelular. El aumento del Na^+ aminora el intercambio normal del Ca^{2+} intracelular por el Na^+ extracelular y da lugar a aumento del Ca^{2+} intracelular (figura 4-3).

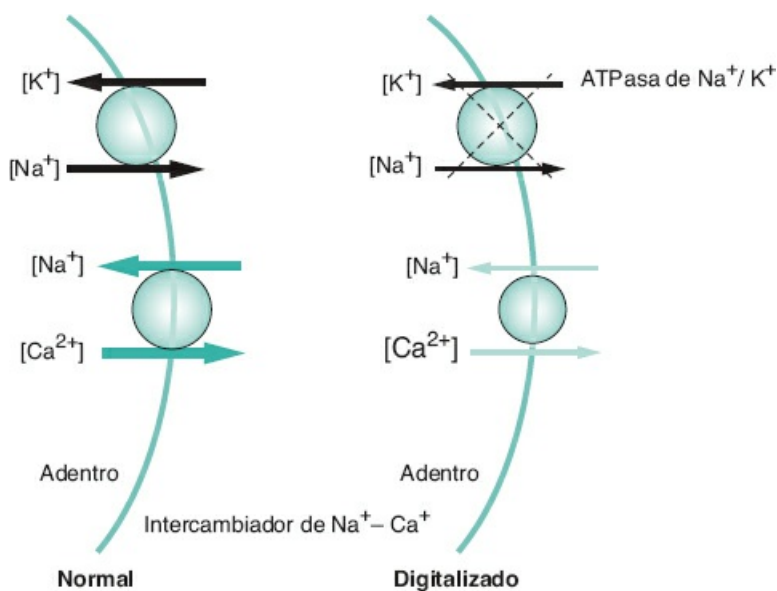


FIGURA 4-3. Cambios en la concentración de los iones miocárdicos después del tratamiento digital.

- b. Hay **múltiples isoformas** de la ATPasa de Na^+/K^+ ; la cardíaca presenta la más alta afinidad por la digital.
 - c. Después del tratamiento cada potencial de acción produce una secreción mayor de Ca^{2+} para activar el proceso contráctil, con el resultado neto de un **efecto inotrópico positivo**.
5. **Efectos.** Los glucósidos cardíacos tienen efectos tanto directos como indirectos sobre el corazón, mediados por un **aumento del tono vagal**.
- a. Efectos cardíacos directos
 - (1) Bajo condiciones cardíacas normales, el tratamiento con digital da como resultado aumento de la resistencia vascular sistémica y contracción del músculo liso en las venas (el gasto cardíaco puede disminuir).
 - (2) En el corazón insuficiente, la capacidad de desarrollar fuerza durante la sístole está comprometida y se requiere un aumento del volumen diastólico terminal para alcanzar el mismo grado de trabajo. La frecuencia cardíaca, el volumen y la presión ventriculares se elevan, en tanto el volumen sistólico disminuye.
 - (a) Bajo estas condiciones, los glucósidos cardíacos **aumentan el volumen sistólico y el gasto cardíaco**. De manera concomitante, **disminuyen** el volumen sanguíneo, la presión venosa y el volumen diastólico terminal.
 - (b) El corazón congestionado se torna más pequeño con el tratamiento y su eficacia de contracción aumenta para regresar a la normalidad. La **mejor circulación** disminuye la actividad simpática y permite una mejora adicional de la función cardíaca, como resultado de resistencia arterial sistémica y tono venoso menores.
 - (3) La irrigación sanguínea renal mejorada aumenta la eliminación de Na^+ y agua.
 - b. Efectos neurológicos
 - (1) Los glucósidos cardíacos **aumentan la actividad vagal**, con inhibición resultante del nodo senoauricular (SA) y retraso de la conducción por el nodo auriculoventricular (AV).
 - (2) Los glucósidos cardíacos disminuyen el tono simpático.
6. **Propiedades farmacológicas**
- a. La digoxina se distribuye en casi todos los tejidos corporales y se **acumula en el tejido cardíaco**. La concentración del fármaco en el corazón es del doble que en el músculo esquelético, y al menos 15 veces mayor que en el plasma.
 - b. La **dosis** de digoxina debe **individualizarse**. A menudo se selecciona la dosis de carga inicial (de digitalización) por cálculos previos y se ajusta de acuerdo con el estado del paciente. La **dosis de mantenimiento** se basa en la pérdida diaria del fármaco.
 - c. Las cifras de dosificación para el tratamiento de ICC son, en general, menores que las requeridas para disminuir la respuesta ventricular en la fibrilación auricular.
 - d. La digoxina tiene una absorción oral variable; se puede administrar por **vía oral** o **intravenosa**. El efecto máximo después de una dosis intravenosa (IV) se presenta en 1.5 a 2 horas; la semivida ($t_{1/2}$) de la digoxina es de 1.5 días. La dosis de mantenimiento de la digoxina es de aproximadamente 35% de la dosis de carga.
 - e. Debido a una depuración más o menos rápida, la falta de cumplimiento puede llevar a la rápida disminución de los efectos terapéuticos.
 - f. La digoxina se **elimina** por **vía renal**; el $t_{1/2}$ se prolonga en los individuos con alteración de la función renal. La dosis de digoxina se puede ajustar con base en la depuración de creatinina.
7. **Efectos adversos y toxicidad**
- a. **Índice terapéutico estrecho**
 - (1) Los glucósidos cardíacos pueden tener efectos adversos fatales
 - (2) Estos fármacos pueden producir todo tipo de arritmia.

- (3) La digoxina afecta los tejidos excitables, su sitio más frecuente de acción fuera del corazón es el sistema GI (pueden ocurrir anorexia, náusea, vómito y diarrea), resultantes de la acción directa o por estimulación de los quimiorreceptores.
- (4) El uso de la digoxina puede causar desorientación y trastornos visuales.
- b. La toxicidad se trata suspendiendo la administración del fármaco.
 - (1) El potasio puede ayudar a aliviar las arritmias.
 - (2) Los **anticuerpos antidigoxina** (fracción FAB inmune a digoxina) y la hemoperfusión son tratamientos útiles ante la toxicidad aguda.
 - (3) Los agentes antiarrítmicos, como la fenitoína y la lidocaína, pueden ser útiles para tratar las arritmias agudas inducidas por digoxina.
 - (4) La primera manifestación de una sobredosis de digoxina es con frecuencia la fatiga o síntomas similares a los gripales.
- c. Interacciones farmacológicas
 - (1) Los fármacos que se unen a los compuestos de digital, como colestiramina y neomicina, pueden interferir con el tratamiento. Aquéllos que aumentan las enzimas del metabolismo hepático, como el fenobarbital, pueden disminuir la concentración del fármaco activo.
 - (2) El riesgo de toxicidad es aumentado por lo siguiente:
 - (a) Hipopotasiemia
La **disminución de K^+** produce aumento de la fosforilación de la ATPasa de Na^+/K^+ y esto **incrementa la unión de la digoxina**. Así, la hipopotasiemia aumenta los efectos de estos fármacos e incrementa mucho el riesgo de toxicidad. Puede ocurrir hipopotasiemia con el uso de **tiazidas** u otros diuréticos que disminuyen el potasio.
 - (b) La hipercalcemia y los agentes bloqueadores de los canales del calcio (BCC) (p. ej., verapamilo)
 - (i) Los agentes BCC causan toxicidad al añadir los efectos del fármaco a las reservas de Ca^{2+} .
 - (ii) La hipocalcemia hace menos eficaz a la digital.
 - (c) La **quinidina** desplaza a la digoxina de sus sitios de unión tisular. El $t_{1/2}$ de la digoxina es prolongado por la menor eliminación renal.

F. Otros agentes inotrópicos

1. **Lactato de inamrinona (antes conocido como amrinona), y milrinona, los “inodilatadores”**
 - a. El lactato de inamrinona y la milrinona disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la resistencia vascular e incrementan el gasto cardíaco.
 - b. El lactato de inamrinona y la milrinona actúan por inhibición de fosfodiesterasas en el músculo cardíaco y vascular, en especial la fosfodiesterasa de tipo 3. Esto causa un aumento en el AMP cíclico (AMPC), activando así los canales de calcio que llevan al incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular y mayor excitación de la contracción.
 - c. Estos fármacos se usan en pacientes que no responden a la digital; tienen máxima eficacia en aquellos individuos con la presión de llenado del ventrículo izquierdo elevada.
 - d. El lactato de inamrinona y la milrinona producen considerable **toxicidad con su administración prolongada**; se inyectan por vía intravenosa sólo para el tratamiento a corto plazo. Los **efectos adversos** más frecuentes son trombocitopenia transitoria e **hipotensión**. Es posible que en ocasiones ocurran fiebre y trastornos GI.
 - e. Se observan **efectos adversos menos cuantiosos e intensos** con la **milrinona** que con la inamrinona.
2. El clorhidrato de **dobutamina** es un derivado **sintético de una catecolamina** que aumenta la contractilidad; actúa principalmente sobre los receptores adrenérgicos β_1 miocárdicos, con efectos menores sobre los β_2 y α . El clorhidrato de dobutamina aumenta la fosforilación mediada por AMPC y la actividad de los canales del Ca^{2+} .
 - a. Las dosis moderadas del clorhidrato de dobutamina no aumentan la frecuencia cardíaca.
 - b. El clorhidrato de dobutamina no activa a los receptores de dopamina.

- c. Este fármaco se administra sólo por vía IV.
 - d. El clorhidrato de dobutamina se usa para **el tratamiento a corto plazo** de individuos con **insuficiencia cardíaca crónica grave** y para respaldo inotrópico después de un IM o una intervención quirúrgica cardíaca. No aumenta de manera sustancial la resistencia periférica y, por lo tanto, no es útil en el choque cardíaco con hipotensión grave.
 - e. El tratamiento combinado de **nitroprusiato** o **nitroglicerina** en solución puede mejorar el desempeño cardíaco en los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.
 - f. El clorhidrato de dobutamina produce taquicardia e hipertensión, pero es menos arritmogénico que el **isoproterenol**.
3. La **dopamina** es un neurotransmisor y precursor metabólico de norepinefrina y epinefrina. Puede aumentar la contractilidad miocárdica y la irrigación sanguínea renal.
4. **Nesiritida**
- a. Es un péptido natriurético de tipo B recombinante aprobado para uso a corto plazo para la insuficiencia cardíaca aguda descompensada.
 - b. Aumenta el GMPc y, por lo tanto, produce vasodilatación. Disminuye la presión capilar pulmonar en cuña y aumenta el volumen sistólico.
 - c. La nesiritida es un péptido que debe administrarse por vía parenteral; su $t_{1/2}$ es de casi 18 minutos.
 - d. Los efectos adversos incluyen cefalea, náusea e hipotensión.
 - e. No hay datos que indiquen una disminución de la mortalidad con la nesiritida.

G. Diuréticos (ver Capítulo 3)

- 1. Los diuréticos disminuyen el volumen de llenado del ventrículo izquierdo y la tensión de la pared miocárdica (disminuyen la demanda de oxígeno).
- 2. Los diuréticos con frecuencia se combinan con un IECA en la **ICC leve**; también se usan para el **edema pulmonar agudo**.

H. Vasodilatadores

- 1. **Efectos cardíacos.** Los vasodilatadores disminuyen la resistencia arterial o aumentan la capacitancia venosa; su efecto neto es una disminución de la presión vascular. En respuesta a deficiencias de la función de bomba, el tono simpático aumenta durante el estado en reposo, lo que causa vasoconstricción excesiva y por último, aminora el gasto cardíaco. Así, los vasodilatadores pueden ser eficaces en la ICC y son útiles en particular cuando la insuficiencia cardíaca se asocia con hipertensión, cardiomiopatía congestiva, insuficiencia mitral o aórtica, o isquemia.
- 2. **Uso terapéutico**
 - a. Los vasodilatadores se usan para tratar la **ICC grave descompensada** refractaria a diuréticos y digital.
 - b. Los agentes usados en el **tratamiento a corto plazo** incluyen **nitroprusiato**, que tiene un efecto equilibrado directo sobre los lechos arterial y venoso, y la **nitroglicerina**, que tiene mayor efecto sobre los lechos venosos que los arteriales. La nitroglicerina no es tan eficaz como el nitroprusiato para aumentar el gasto cardíaco.
 - c. Los agentes usados en el **tratamiento a largo plazo** incluyen a los vasodilatadores de acción directa, **dinitrato de isosorbida**, **hidralacina**, y la **prazosina**, ésta última un agente bloqueador adrenérgico α_1 que produce menor dilatación arterial y venosa. El **carvedilol**, un antagonista de receptores adrenérgicos α y β no selectivo, ha mostrado en varios estudios clínicos disminuir la morbilidad y mortalidad de la ICC leve a grave.

II. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

- A. **Causas de las arritmias.** Las arritmias pueden deberse tanto a una generación inapropiada de impulsos como a defectos de conducción. Se manifiestan como anomalías de la frecuencia o regularidad, o como

trastornos de la secuencia normal de activación de los atrios y los ventrículos.

1. **Alteración de la automaticidad.** Puede ocurrir por lo siguiente:

- Nodo sinusal (taquicardia y bradicardia sinusales).** El **aumento de la actividad vagal** puede alterar a las células del marcapaso nodal por elevación de la conductancia de K^+ , lo que produce hiperpolarización. La **mayor actividad simpática** incrementa la frecuencia de despolarizaciones de fase 4 (ver figura 4-4). La enfermedad intrínseca puede producir actividad defectuosa del marcapaso (**síndrome del seno enfermo**).
- Los **focos ectópicos** son zonas donde el sistema de conducción cardiaco, que en estado de enfermedad, dan lugar a frecuencias elevadas de actividad intrínseca y funcionan como marcapaso.
- La **automaticidad desencadenada** es resultado de polarizaciones retrasadas que alcanzan el umbral y pueden ser capaces de iniciar un impulso.

2. **Conducción anormal de impulsos por las vías de conducción**

- Los bloqueos cardiacos pueden producir **bradiarritmias**.
- La conducción circular de reingreso puede causar **taquiarritmias**.

B. Blancos terapéuticos (tabla 4-2)

- El tratamiento pretende restablecer la actividad normal del marcapaso y modificar la alteración de la conducción que lleva a las arritmias.
- Se alcanzan efectos terapéuticos por el bloqueo de los canales de sodio o calcio, prolongación del periodo refractario eficaz o bloqueo de los efectos simpáticos sobre el corazón. Muchos fármacos antiarrítmicos afectan al tejido despolarizado en mayor grado que al tejido polarizado normal.

t a b l a 4-2 Algunos fármacos antiarrítmicos			
Grupo	Fármaco prototipo	Mecanismo	Usos
Clase IA	Quinidina Procainamida Disopiramida	Bloqueo moderado de los canales de Na^+ , prolonga los potenciales de acción	Suprime las arritmias ventriculares
Clase IB	Lidocaína Mexiletina	Bloqueo débil de los canales de Na^+ , acorta los potenciales de acción	Suprime las arritmias ventriculares
Clase IC	Flecainida	Bloquea intensamente los canales de Na^+ y K^+	Trata las taquiarritmias ventriculares graves
Clase II	Propranolol Atenolol Nadolol	Bloquea los adrenorreceptores β	Suprime algunas arritmias ventriculares, inhibe el nodo AV
Clase III	Amiodarona	Prolonga el periodo refractario	Suprime las arritmias ventriculares
Clase IV	Verapamil	Bloquea a los canales de Ca^{++}	Trata la taquicardia supraventricular de reingreso; suprime la conducción del nodo AV
Clase V	Adenosina	Antagonista muscarínico	Trata la taquicardia auricular paroxística
Otros			
Atropina	Atropina	Aumenta el tono vagal	Aumenta la frecuencia cardiaca en presencia de bradicardia y bloqueo cardiaco
Digital	Digoxina	Antagonista del receptor P_1	Inhibe al nodo AV, trata la fibrilación auricular

^a (p) señala a un profármaco, el metabolito activo se produce por desesterificación.

C. Tratamiento de las taquiarritmias: fármacos de clase I

- Mecanismo.** Los fármacos de clase I bloquean los canales rápidos de Na^+ , disminuyen así la frecuencia de la fase 0 de despolarización, disminuyen la velocidad de conducción, prolongan el periodo refractario eficaz, incrementan el umbral de excitabilidad y disminuyen la frecuencia de la despolarización de fase 4 (ver figura 4-4). Estos fármacos también tienen propiedades anestésicas locales.
 - Los **fármacos de clase IA** prolongan el periodo refractario y enlentecen la conducción.

b. Los **agentes de clase IB** abrevian la duración del periodo refractario.

c. Los **fármacos de clase IC** hacen más lenta la conducción.

2. Clase IA

a. Quinidina

(1) Efectos y propiedades farmacológicas

(a) A cifras terapéuticas, predominan los **efectos electrofisiológicos**, que incluyen depresión de la frecuencia del marcapaso y de la conducción y excitabilidad, prolongación del intervalo Q-T y bloqueo cardiaco. A dosis bajas, predominan los **efectos anticolinérgicos** (vagolíticos); es posible aumentar la velocidad de conducción en el nodo AV y acelerar la frecuencia cardiaca.

(b) La quinidina se administra **por vía oral** y se absorbe con rapidez del sistema GI.

(c) La quinidina **es hidroxilada en el hígado** y tiene un $t_{1/2}$ de casi 5 a 12 horas, que es más prolongado en presencia de enfermedad renal o hepática y en la insuficiencia cardiaca.

(2) Usos terapéuticos

(a) La quinidina se usa para las **arritmias supraventriculares y ventriculares**, en especial las causadas por ectopias, y para mantener el **ritmo sinusal** después de la conversión del aleteo o la fibrilación auriculares por **digoxina, propranolol o verapamil**.

(b) La quinidina se usa para prevenir los complejos ventriculares prematuros frecuentes y la taquicardia ventricular. Es posible observar taquicardia paradójica.

(c) Como isómero dextrorrotatorio de la **quinina**, ésta también tiene acciones antipalúdicas, antipiréticas y oxitócicas.

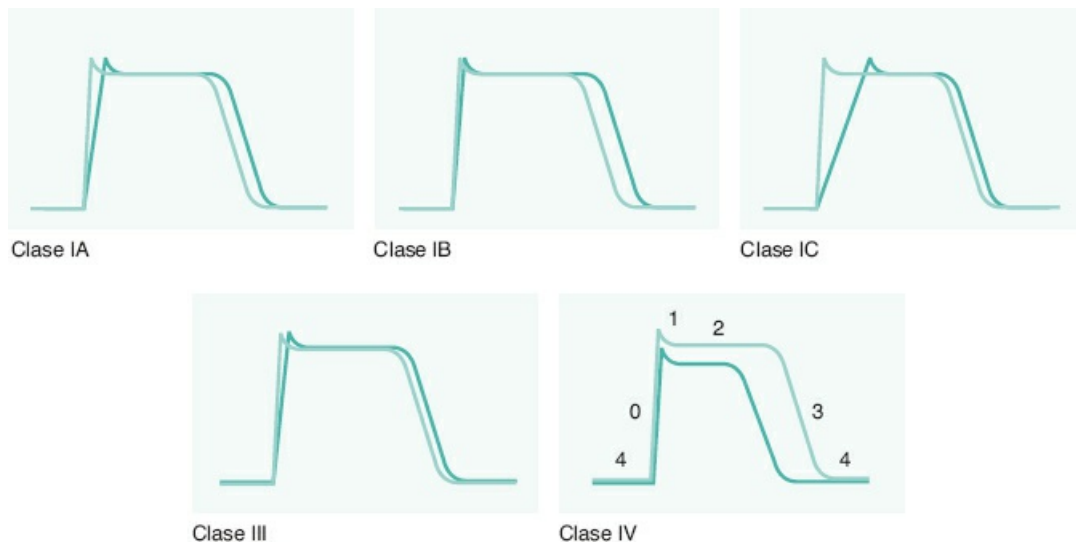


FIGURA 4-4. Cambios en el potencial de acción ventricular producidos por algunos fármacos antiarrítmicos.

(3) Efectos adversos

(a) La quinidina inhibe todos los músculos, lo que puede llevar a la debilidad del músculo esquelético, en especial en individuos con miastenia grave.

(b) La quinidina puede causar hipotensión grave y choque después de su inyección rápida en solución.

(c) Este fármaco puede producir **cinchonismo** (zumbido de oídos y mareo, así como diarrea).

(d) La quinidina puede causar trombocitopenia, con frecuencia máxima como resultado de anticuerpos que destruyen plaquetas, desarrollados en respuesta a los complejos circulantes de proteína-quinidina.

(e) La quinidina puede causar arritmias ventriculares. El **síncope por quinidina** (mareo y pérdida del estado de vigilia) puede ocurrir como resultado de taquicardia ventricular; el trastorno se asocia con un intervalo Q-T prolongado.

- (f) Son frecuentes con el uso de quinidina los trastornos GI, que incluyen dolor abdominal, diarrea, náusea y esofagitis.
- (4) Interacciones farmacológicas
 - (a) La quinidina aumenta la concentración de digoxina en plasma y el riesgo de **toxicidad por digoxina**.
 - (b) El $t_{1/2}$ de la quinidina disminuye por agentes (**fenobarbital y fenitoína**) que inducen a las enzimas del metabolismo de los fármacos.
 - (c) La quinidina puede aumentar la actividad de los anticoagulantes **cumarínicos** y otros fármacos degradados por las enzimas del citocromo P450.
 - (d) Los efectos cardiotóxicos de la quinidina se exacerban por la hiperpotasiemia.

b. Procainamida

- (1) La procainamida tiene acciones similares a las de la quinidina, pero es de uso más seguro por vía intravenosa y produce menos efectos adversos GI.
- (2) La procainamida es acetilada en el hígado hasta N-acetilprocainamida (NAPA) a una velocidad determinada de manera genética. Los individuos “acetiladores lentos” tienen un inicio más rápido y mayor prevalencia del **síndrome similar a lupus** inducido por fármacos que los “acetiladores rápidos”. La NAPA también es activa como agente antiarrítmico.
- (3) La procainamida se elimina por el riñón; su $t_{1/2}$ es de casi 3 a 4 horas. Se requiere disminución de la dosis en presencia de insuficiencia renal.
- (4) La procainamida tiene una elevada incidencia de efectos adversos con el uso a largo plazo. Es más probable que produzca insuficiencia cardíaca grave o irreversible que la quinidina.
- (5) La procainamida a menudo produce un síndrome similar al lupus inducido por fármacos (con síntomas que simulan a los del lupus eritematoso sistémico).

c. Disopiramida

- (1) La disopiramida tiene actividad similar a la de la quinidina, pero el más prolongado $t_{1/2}$ de su clase.
- (2) La disopiramida tiene aprobación para el tratamiento de las arritmias ventriculares; en general, se reserva para casos refractarios o ante la intolerancia de quinidina o procainamida.
- (3) La disopiramida produce efectos anticolinérgicos pronunciados, incluyendo boca seca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y (rara vez) glaucoma de ángulo cerrado. Puede empeorar el bloqueo cardíaco y afectar de manera adversa la función del nodo sinusal.

3. Clase IB

a. Lidocaína

- (1) La lidocaína actúa de forma exclusiva sobre el canal de sodio (tanto activado como inactivado) y es muy selectiva para tejidos dañados.
- (2) Es la segunda opción (después de la amiodarona, ver más adelante) para el tratamiento de las arritmias ventriculares; es ineficaz para la prevención de arritmias subsiguientes al IM. No hace más lenta la conducción y, por lo tanto, tiene poco efecto sobre la función auricular.
- (3) La lidocaína tiene un efecto de primer paso importante. Se administra por vía IV o IM y su $t_{1/2}$ es de 1.5 a 2 horas.
- (4) La lidocaína se administra en una dosis de carga, seguida por su administración en solución. La dosis debe ajustarse ante ICC o enfermedad hepática.
- (5) La lidocaína tiene un grado leve de cardiotoxicidad; Los efectos adversos más frecuentes son neurológicos. En contraste con la quinidina y la procainamida, la lidocaína tiene poco efecto sobre el sistema nervioso autónomo.

b. Mexiletina

- (1) La mexiletina es un agente de acción similar a la lidocaína, pero que se puede administrar por vía oral.
- (2) La mexiletina se usa principalmente para el tratamiento a largo plazo de las arritmias

ventriculares asociadas con IM previo.

4. Clase IC

a. Flecainida

- (1) La flecainida es activa por vía oral; se usa para las taquiarritmias ventriculares y el mantenimiento del ritmo sinusal en los pacientes con fibrilación auricular paroxística, aleteo auricular, o ambos.
- (2) Estos agentes bloquean los canales del sodio y potasio. Tales acciones disminuyen la frecuencia máxima de despolarización de fase 0, enlentecen la conducción del haz de His Purkinje y causan ensanchamiento del complejo QRS, en tanto abrevian el potencial de acción de las fibras de Purkinje sin afectar el tejido miocárdico circundante.
- (3) La encainida se ha retirado del mercado de EUA, pero está disponible para uso en los pacientes y tratados antes con el fármaco (uso compasivo).
- (4) El uso de estos fármacos es limitado por su propensión a las acciones proarrítmicas; se recomienda su uso con precaución en los pacientes con disfunción de nodo sinusal después de IM y con ICC.

b. Propafenona

- (1) La propafenona tiene un espectro de acción similar al de la quinidina, pero no prolonga el potencial de acción ventricular.
- (2) La propafenona posee actividad antagonista del adrenorreceptor β .
- (3) Este fármaco está aprobado para el tratamiento de las arritmias supraventriculares y la supresión de arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida.
- (4) La propafenona puede causar bradicardia, ICC, o nuevas arritmias.

D. Tratamiento de las taquiarritmias: fármacos de clase II

1. **Mecanismo.** Los fármacos de clase II son **antagonistas de los receptores adrenérgicos β** , incluido el **propranolol**, que actúan por disminución de la estimulación simpática. Inhiben la despolarización de fase 4, deprimen la automaticidad, prolongan la conducción AV y aminoran la frecuencia cardiaca (excepto aquellos agentes que tienen actividad simpaticomimética), así como la contractilidad.
2. **Principales fármacos** (ver tabla 4-2)
 - a. El **propranolol**, un antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos β , y los antagonistas de receptores adrenérgicos β_1 más selectivos, acebutolol, se usan para tratar las arritmias ventriculares. El esmolol es de acción ultracorta, se administra en solución y se utiliza para titular el bloqueo durante las intervenciones quirúrgicas.
 - b. **Propranolol, metoprolol, nadolol y timolol** se usan con frecuencia para prevenir el IM recurrente.
3. **Usos terapéuticos**
 - a. Los fármacos de clase II se usan para tratar las **taquiarritmias** causadas por aumento de la actividad simpática. También se utilizan para una variedad de otras arritmias, que incluyen el aleteo y la fibrilación auriculares.
 - b. Estos fármacos **previenen la taquicardia refleja** producida por los agentes vasodilatadores. A veces se utilizan para la toxicidad por digital.
4. **Efectos adversos.** Los efectos adversos de los fármacos de clase II incluyen **vasoconstricción arteriolar** y **broncoespasmo**. Pueden ocurrir bradicardia, bloqueo cardíaco y depresión miocárdica. Se usan **atropina** o **isoproterenol** para aliviar la bradicardia.

E. Tratamiento de las taquiarritmias: fármacos de clase III. Los fármacos de clase III prolongan la duración del potencial de acción y el periodo refractario eficaz. Estos fármacos actúan por interferencia con las corrientes de salida de K^+ o hacen más lentas las corrientes de ingreso de Na^+ .

1. Amiodarona y dronedarona

- a. La amiodarona tiene relación estructural con la tiroxina. **Aumenta la refractariedad** y también deprime la automaticidad del nodo sinusal y hace más lenta la conducción.
- b. La **semivida prolongada** de la amiodarona (14 a 100 días) aumenta su riesgo de toxicidad.

- c. La concentración plasmática de la amiodarona no tiene buena correlación con sus efectos. Aunque se pueden observar efectos electrofisiológicos en unas horas después de su administración parenteral, tal vez no se vean efectos sobre los ritmos anormales durante varios días. Los efectos antiarrítmicos pueden durar semanas o meses después de que se discontinúa el fármaco.
- d. La amiodarona se usa para el tratamiento de las arritmias ventriculares refractarias que ponen en riesgo la vida, de manera preferente respecto de la lidocaína; son usos adicionales, el tratamiento de las arritmias auriculares, ventriculares, o ambas, incluida la conversión de la fibrilación auricular y la supresión de las arritmias en pacientes con desfibriladores implantados; también posee efectos antianginosos y vasodilatadores. La amiodarona es un agente de primera línea para los pacientes que no responden a la reanimación cardiopulmonar (RCP).
- e. La dronedarona es químicamente similar a la amiodarona, pero carece de un átomo de yodo. Tiene aprobación para el tratamiento de la fibrilación y el aleteo auriculares permanentes que no pueden convertirse a ritmo sinusal normal.
- f. La amiodarona produce **efectos adversos** relacionados con la dosis y acumulativos (en especial, los **GI**) en casi 70% de los pacientes. Los efectos adversos no cardíacos graves incluyen fibrosis pulmonar y neumonitis intersticial. Otros efectos adversos incluyen la fotosensibilidad, el “síndrome del hombre gris”, microdepósitos corneales y trastornos tiroideos (debido a la presencia de yodo en el preparado farmacológico).

2. *Ibutilida*

- a. La ibutilida es un agente antiarrítmico de clase III indicado para la conversión rápida de la fibrilación o el aleteo auriculares al ritmo sinusal normal.
- b. Debe administrarse por inyección IV en solución.
- c. La ibutilida bloquea las corrientes de ingreso de Na^+ lentas y prolonga la duración del potencial de acción, causando así un enlentecimiento de la frecuencia del seno AV y la velocidad de conducción.

3. *Sotalol*

- a. Prolonga el potencial de acción cardíaco, aumenta la duración del periodo refractario y tiene actividad no selectiva de antagonista de adrenorreceptores β .
- b. Sus usos incluyen el tratamiento de las arritmias auriculares o las ventriculares que ponen en riesgo la vida, así como el de la taquicardia ventricular sostenida.
- c. Sus efectos adversos incluyen acciones proarrítmicas significativas, disnea y mareo.

4. *Dofetilida*

- a. La dofetilida se usa para la conversión y el mantenimiento del ritmo sinusal normal en la fibrilación o el aleteo auriculares.
- b. La dofetilida es un inhibidor potente del componente rápido de los canales de K^+ de rectificación tardía (I_{Kr}) que no tiene efecto sobre la velocidad de conducción.
- c. Sus efectos adversos incluyen arritmias graves y anomalías de la conducción.

F. Tratamiento de las taquiarritmias: fármacos de clase IV

1. *Mecanismo*

- a. Los fármacos de clase IV bloquean de manera selectiva los canales de calcio de tipo L.
- b. Estos fármacos prolongan la conducción nodal y el periodo refractario eficaz, y tienen acciones predominantes en los tejidos nodales.

2. *Verapamil*

- a. Es un a fenilalquilamina que bloquea tanto los **canales del calcio lentos inactivados como los activados**. Los tejidos que dependen de los canales de calcio de tipo L son los más afectados y tiene actividad equipotente sobre los nodos AV y SA, y los tejidos musculares cardíaco y vascular.
- b. Aunque el verapamil se excreta principalmente por los riñones, es necesaria la disminución de su dosis en presencia de enfermedad hepática y en los adultos mayores. La biodisponibilidad después de la administración oral es de casi 20%; se requiere disminuir de manera considerable las dosis cuando se administra por vía intravenosa.

- c. El verapamil es útil para la **taquicardia supraventricular** de reingreso y puede también disminuir la frecuencia ventricular en el aleteo y la fibrilación auriculares.
- d. El verapamil tiene **acción inotrópica negativa** que limita su uso en corazones dañados; puede llevar al bloqueo AV cuando se administra en dosis grandes o en los pacientes con bloqueo parcial. Es posible que el verapamil precipite un paro sinusal en los pacientes enfermos y causa vasodilatación periférica.
- e. Los **efectos cardíacos adversos** del verapamil, incluidas la bradicardia sinusal, la asistolia transitoria y otras arritmias, pueden exacerbarse en individuos que toman **antagonistas de receptores adrenérgicos α** ; esto puede revertirse mediante atropina, agonistas de receptores adrenérgicos β o calcio. El verapamil no debe usarse en pacientes con circuitos de conducción anormales, como en el síndrome de Wolff Parkinson White.

3. Diltiazem

- a. De efectos similares al verapamil, aunque se trata de una benzotiazapina. Afecta tanto al músculo liso cardíaco como al vascular. Sus efectos inotrópicos son menores que con verapamil. Los efectos inhibitorios del diltiazem sobre la conducción por el nodo AV lo hacen útil para ciertas arritmias supraventriculares.

G. Tratamiento de las taquiarritmias: fármacos de clase V

1. Adenosina

- a. La adenosina actúa a través de receptores **purinérgicos** específicos (**P_1**).
 - b. La adenosina causa un aumento en la salida de potasio y disminuye la entrada de calcio. Esto hiperpolariza las células cardíacas y disminuye la porción dependiente del calcio del potencial de acción.
 - c. La adenosina es el fármaco ideal para el tratamiento de la **taquicardia supraventricular paroxística**, incluyendo la asociada con el síndrome de Wolff Parkinson White.
 - d. Los efectos adversos son relativamente menores, incluyen rubor, mareo y cefalea.
2. La **digoxina** puede controlar la respuesta ventricular en el aleteo o la fibrilación auriculares.

H. Tratamiento de las bradiarritmias

1. Atropina

- a. La atropina **bloquea los efectos de la acetilcolina**. Eleva la frecuencia del seno y la velocidad de conducción de los nodos AV y SA y disminuye el periodo refractario.
- b. La atropina se utiliza para tratar **bradiarritmias** que acompañan al IM.
- c. La atropina tiene efectos adversos que incluyen boca seca, midriasis y cicloplejía; es posible que induzca arritmias.

2. Isoproterenol

- a. El isoproterenol **estimula a los receptores adrenérgicos β** y aumenta la frecuencia y contractilidad cardíacas.
- b. El isoproterenol se usa para **mantener una frecuencia cardíaca** y un gasto cardíaco adecuados en los pacientes con bloqueo AV.
- c. Es posible que el isoproterenol cause taquicardia, crisis de angina, cefalea, mareo, rubor y temblores.

III. AGENTES ANTIANGINOSOS

A. Blanco terapéutico. El propósito del tratamiento con agentes antianginosos es restablecer el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en la región isquémica del miocardio.

B. Tipos de angina

1. **Angina clásica (de ejercicio).** Se presenta cuando la demanda de oxígeno rebasa a su aporte; por lo general, por una disminución de la irrigación sanguínea coronaria.
2. **Angina vasoespástica (de Prinzmetal o variante).** La angina vasoespástica es resultado de la contracción

coronaria reversible que aminora el aporte de oxígeno y ocurre en reposo. Algunos individuos tienen **angina mixta**, donde pueden ocurrir tanto ataques inducidos por el ejercicio como en reposo.

C. Nitratos y nitritos

1. Estructura y mecanismo

- Los nitratos y nitritos son ésteres poliólicos de los ácidos nítrico y nitroso, de manera respectiva, que relajan el músculo liso vascular.
- Los nitratos y nitritos activan a la ciclasa de guanilato y aumentan los nucleótidos de guanina cíclicos. Esto activa a las cinasas dependientes de GMPc, que por último lleva a la desfosforilación de la cadena ligera de miosina y la relajación del aparato contráctil.
- Estos fármacos dilatan todos los vasos. La venodilatación periférica disminuye la precarga cardiaca y la tensión de la pared miocárdica; la dilatación arterial disminuye la poscarga. Ambas acciones aminoran la demanda de oxígeno por disminución del trabajo cardiaco. La redistribución del irrigación sanguínea coronaria a regiones de isquemia aumenta en los pacientes tratados con nitratos.
- Nitratos y nitritos alivian los síntomas de la angina clásica, de forma predominante por mejora de la hemodinamia. La angina variante se alivia a través de sus efectos sobre la circulación coronaria.
- Nitratos y nitritos forman el nitrosotiol en el músculo liso por reacción con el glutatión. El uso de la nitroglicerina durante más de unas cuantas horas tiene relación con una tolerancia significativa del fármaco. Esto se cree debido al consumo de las enzimas encargadas de la bioactivación del fármaco.

2. Biodisponibilidad y fármacos seleccionados. Estos preparados tienen un gran efecto de primer paso por la presencia de la reductasa de nitratos orgánicos de elevada capacidad en el hígado, que inactiva a los fármacos. La administración sublingual evita este efecto. Los nitratos tienen un $t_{1/2} < 10$ minutos.

a. Nitroglicerina

- (1) La nitroglicerina se administra de forma preferente por vía sublingual debido a su distribución rápida y breve duración.
- (2) Se dispone de sistemas de liberación sostenida y se usan para mantener las concentraciones sanguíneas. También se dispone de preparados en aerosol, tópicos, IV y orales.

b. El **nitrito de amilo** es un **líquido volátil** que se **inhala**. Su olor desagradable y la vasodilatación cutánea extensa que produce lo hacen **menos deseable** que la **nitroglicerina**.

c. Dinitrato de isosorbida

- (1) El dinitrato de isosorbida tiene metabolitos activos iniciales.
- (2) Este fármaco se administra por vía oral o sublingual; tiene mejor biodisponibilidad oral y una semivida más prolongada (hasta 1 h) que la nitroglicerina. Los preparados orales de liberación cronometrada están disponibles con una duración de acción hasta de 12 horas.
- (3) El mononitrato de isosorbida tiene acciones comparables, con una semivida plasmática más prolongada.

3. Usos terapéuticos

- La **nitroglicerina** sublingual se usa con mayor frecuencia para la **angina de Prinzmetal** grave, recurrente.
- Se han usado la administración continua en solución o por preparados de absorción lenta de nitroglicerina (incluido el parche transdérmico), o los derivados con semividas más prolongadas, para la **angina inestable** y la **ICC en presencia de IM**.

4. Efectos adversos

- Nitratos y nitritos producen **vasodilatación**, que puede llevar a la hipotensión ortostática, la taquicardia refleja, una cefalea pulsátil (puede ser limitante de la dosis), rubor y sensación de ardor.
- Las dosis grandes producen **metahemoglobinemia** y cianosis.

D. Antagonistas de receptores adrenérgicos β

- Los antagonistas del receptor adrenérgico aminoran la presión arterial, la frecuencia y la contractilidad cardiacas, con el resultado de **menores requerimientos de oxígeno miocárdicos**. El tratamiento combinado con nitratos a menudo se prefiere para la angina de pecho, por la disminución de los efectos

adversos de ambos agentes.

2. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β están contraindicados en presencia de bradicardia, bloqueo AV y asma.

E. Agentes bloqueadores de los canales del calcio (BCC)

1. **Mecanismo.** Los agentes BCC bloquean los canales de calcio tipo L (lento), que disminuye la fuerza contráctil y los requerimientos de oxígeno. Los agentes causan **vasodilatación coronaria** y **alivio del espasmo**; también dilatan la vasculatura periférica y disminuyen la poscarga cardiaca.
2. **Propiedades farmacológicas**
 - a. Los agentes BCC se pueden administrar por vía oral. Cuando aplicados por vía intravenosa, son eficaces en minutos.
 - b. Estos fármacos son útiles para **la angina crónica estable y la variante**, y también se usan en casos donde los nitratos son ineficaces o cuando están contraindicados los antagonistas de receptores adrenérgicos β .
 - c. No aumentan los lípidos séricos.
 - d. Estos fármacos producen **hipotensión**; el **edema** es un efecto adverso frecuente.
3. **Fármacos seleccionados**
 - a. Verapamil
 - (1) El verapamil produce una conducción más lenta a través del nodo AV (efecto predominante); este podría ser un efecto indeseado en algunas situaciones (en especial, en el tratamiento de la hipertensión).
 - (2) Puede producir bloqueo AV cuando se usa en combinación con antagonistas de receptores adrenérgicos β . Los efectos tóxicos del verapamil incluyen depresión miocárdica, insuficiencia cardiaca y edema.
 - (3) El verapamil también tiene efectos vasodilatadores periféricos, que pueden disminuir la poscarga y la presión arterial.
 - (4) Los efectos periféricos del verapamil pueden producir cefalea, taquicardia refleja y retención de líquidos.
 - b. Nifedipina, isradipina, nisoldipina y nicardipina
 - (1) Estos bloqueadores de los canales del calcio dihidropiridínicos tienen acciones predominantes sobre la vasculatura periférica; disminuir la poscarga y, en menor grado, la precarga, así como la presión arterial.
 - (2) Estos fármacos tienen **significativamente menos acción directa sobre el corazón** que el verapamil.
 - c. Diltiazem
 - (1) Es una benzodiacepina con propiedades intermedias entre las del verapamil y las de las dihidropiridinas.
 - (2) El diltiazem se usa para tratar la angina variante (de Prinzmetal), ya sea de aparición natural o inducida por fármacos, y la angina estable.

F. Dipyridamol

1. Es un vasodilatador coronario no nitrato que interfiere con el metabolismo del vasodilatador **adenosina**, presumiblemente por inhibición de la desaminasa de adenosina. Potencia el efecto de **PGI₂** (prostaciclina, epoprostenol) y dilata los vasos de resistencia e inhibe la agregación plaquetaria.
2. El dipyridamol se puede usar para **profilaxis de la angina de pecho**, pero no se ha demostrado la eficacia de este fármaco.
3. El dipyridamol produce efectos adversos que incluyen empeoramiento de la angina, mareo y cefalea.

IV. FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

A. Principios de la regulación de la presión arterial

1. La **presión arterial** es regulada por lo siguiente:
 - a. Gasto cardiaco.
 - b. Resistencia vascular periférica.
 - c. Volumen de líquido intravascular (controlado en el riñón).
2. La **respuesta barorrefleja ajusta a cada momento la presión arterial**. Los barorreceptores carotídeos responden a la distensión y su activación inhibe la descarga simpática.
3. El **sistema renina-angiotensina** provee una relajación tónica a más largo plazo de la presión arterial. La disminución de la presión de perfusión renal causa aumento de la reabsorción de sal y agua. La disminución de la presión renal estimula la **producción de renina** y lleva a una mayor concentración de **AngII**, agente que a su vez causa constricción de los vasos de resistencia y estimula la síntesis de aldosterona, que en última instancia aumenta la absorción de sodio y agua por el riñón.

B. Diana del tratamiento

1. El propósito del tratamiento es **disminuir la presión arterial elevada** que por último llevaría al **daño de órgano terminal, mayor riesgo de evento vascular cerebral e IM**.
2. Este propósito se logra mediante el uso de diversas clases de fármacos y el tratamiento a menudo implican la **combinación de agentes** (tabla 4-3).

C. Los diuréticos aumentan la excreción de sodio y disminuyen el volumen sanguíneo y la resistencia periférica total.

1. Diuréticos tiazídicos

- a. Son eficaces para disminuir la presión arterial de 10 a 15 mm Hg.
 - b. Cuando son administrados solos, estos diuréticos pueden producir alivio en la **hipertensión leve a moderada**.
 - c. Los diuréticos tiazídicos se usan en combinación con agentes simpaticolíticos o vasodilatadores en la **hipertensión grave**.
2. Los **diuréticos de asa** se usan en combinación con agentes simpaticolítico y vasodilatadores para la hipertensión refractaria al tratamiento con tiazidas.
 3. Los **diuréticos ahorradores de potasio** se usan para evitar el consumo de potasio, en especial cuando administrados con glucósidos cardiacos.

D. Antagonistas de receptores adrenérgicos

1. Antagonistas de receptores adrenérgicos β (ver tabla 2-1)

a. Propranolol

- (1) Antagonista de la acción de las catecolaminas sobre los receptores β_1 y β_2 . Produce una disminución sostenida de la resistencia vascular periférica.
- (2) El bloqueo de los receptores adrenérgicos cardiaco β_1 disminuye la frecuencia y contractilidad cardiacas. El bloqueo de los receptores adrenérgicos β_2 aumenta la resistencia de las vías respiratorias y disminuye la glucogenólisis inducida por catecolaminas y la vasodilatación periférica.

tabla 4-3 Algunos fármacos antihipertensivos

Clase	Fármaco	Efectos adversos	Uso terapéutico
Diuréticos			
Tiazidas y agentes relacionados	Clorotiazida, hidroclorotiazida, clortalidona, metolazona, indapamida	Hipopotasemia, hiperuricemia, reacción de hipersensibilidad, hiperglucemia	Solo para tratar la hipertensión moderada, en combinación con otras clases de fármacos para tratar la hipertensión grave
De asa	Furosemida, bumetanida, ácido etacrínico	Hipopotasemia, hipotensión, consumo de volumen, hipomagnesemia, hiperuricemia, hiperglucemia, hipocalcemia	En presencia de azoemia
Agentes ahorradores de potasio	Triamtereno, espironolactona, amilorida	Hipertensiemia	Se usa en combinación con un diurético tiazídico o de asa
Simpaticolíticos periféricos			
Antagonistas adrenérgicos β	No selectivos (β_1 y β_2), propranolol, timolol, nadolol, pindolol, penbutolol, carteolol; selectivos β_1 , acebutolol, atenolol, metoprolol	El mayor de los efectos adversos es leve, rara vez requiere el retiro del fármaco; fatiga, depresión, disminución de la tolerancia de ejercicio, bradicardia, ICC, broncoconstricción en presencia de asma, trastornos gastrointestinales, enmascaramiento de la hipoglucemia, aumento de triglicéridos, disminución de las lipoproteínas de baja densidad de colesterol	Todos los grados de hipertensión; se puede combinar con un diurético para efectos aditivos o con un diurético más un antagonista de adrenorreceptores α para la hipertensión resistente; también disminuye la demanda de oxígeno cardíaca
Antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 y β	Carvedilol, labetalol	Similares a los del propranolol; con mayor probabilidad de causar hipotensión ortostática y disfunción sexual	
Antagonistas de receptores adrenérgicos α_1	Prazosina, terazosina, doxazosina	Evento vascular cerebral con la primera dosis, hipotensión ortostática, palpitaciones, efectos anticolinérgicos	Como agentes únicos en la hipertensión leve a moderada y pueden ser útiles combinados con diuréticos y antagonista de receptores adrenérgicos β
Inhibidores de renina - angiotensina			
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, quinapril	Hipertensiemia, exantema, disgeusia, tos, los individuos con actividad de renina plasmática elevada pueden experimentar hipotensión excesiva	Hipertensión leve a grave
Bloqueadores del receptor de angiotensina II	Losartán potásico	Hipertensiemia	De manera semejante a los IECA
Inhibidores de renina	Aliskiren	Mareo	De manera semejante a los BRA
Bloqueadores de los canales del calcio	Verapamil, diltiazem, nifedipina, nifedipina, isradipina, felodipina	Efectos inotrópicos negativos, edema periférico	Amplia gama de pacientes con hipertensión; uso cuidadoso en presencia de ICC
Simpaticolíticos centrales	Metildopa, clonidina, guanabenz	Boca seca, sedación, letargo, depresión	Hipertensión crónica
Fármacos bloqueadores neuronales adrenérgicos	Guanadrel	Hipotensión ortostática; hipotensión grave en presencia de feocromocitoma	Hipertensión refractaria grave
	Reserpina	Trastornos GI, depresión mental	Hipertensión leve a moderada
Vasodilatadores			
Arteriales	Hidralacina, minoxidil	Síndrome similar al lupus puede ocurrir con hidralacina; el minoxidil puede causar retención grave de volumen	A veces para la hipertensión refractaria a bloqueadores β /diuréticos tiazídicos la combinación de; en combinación con un diurético y después un bloqueador β
Arteriales y venulares	Nitroprusiato de sodio	Se puede presentar decremento excesivo de la presión arterial	Situaciones de urgencia donde se desea una disminución rápida de la presión arterial

(3) El bloqueo de los adrenorreceptores β en el SNC aminora la actividad simpática.

(4) El propranolol también disminuye la secreción de renina.

(5) El propranolol se usa en hipertensión leve a moderada.

b. Nadolol, timolol, carteolol, pindolol y penbutolol

(1) Estos fármacos son similares en su acción al propranolol y bloquean tanto los adrenorreceptores β_1 como los β_2 .

(2) El nadolol tiene una duración de acción amplia.

(3) Pindolol, carteolol y penbutolol tienen actividad agonista parcial (simpaticomimética).

c. Metoprolol, atenolol, acebutolol, bisoprolol

(1) Estos fármacos son relativamente **selectivos de receptores adrenérgicos β_1** .

(2) El acebutolol tiene actividad agonista parcial.

d. La discontinuación abrupta de bloqueadores de receptores adrenérgicos β puede empeorar la angina e incrementar el riesgo de IM. Es indispensable que la dosis se disminuya de manera gradual durante un periodo de varias semanas.

2. Antagonistas de receptores adrenérgicos α

a. Los antagonistas de receptores adrenérgicos α **aminoran la resistencia periférica total** al prevenir la estimulación (y la vasoconstricción subsiguiente) de α receptores, que se localizan de manera predominante en vasos de resistencia de la piel, las mucosas, el intestino y los riñones. Estos fármacos **aminoran la presión** arterial por dilatación de los vasos de resistencia y conductancia.

b. La eficacia de estos fármacos disminuye en algunos pacientes por tolerancia.

(1) Prazosina, terazosina y doxazosina

(a) Estos fármacos son antagonistas selectivos α_1 .

(b) Se usan para el tratamiento de la **hipertensión**, en especial en presencia de ICC, pero su utilización ha disminuido porque no se encontraron datos de disminución de sucesos cardiovasculares en estudios clínicos con doxazosina.

(c) Prazosina, terazosina y doxazosina a menudo se administran con un diurético y un antagonista de receptores adrenérgicos β .

(d) Estos fármacos pueden producir de inicio hipotensión ortostática. Otros efectos adversos son mínimos.

(2) Fentolamina y fenoxibenzamina.

(a) Son antagonistas de receptores α_1 y α_2 .

(b) Estos fármacos se usan principalmente para tratar la **hipertensión** en presencia de **feocromocitoma**. La fentolamina se administra por vía parenteral; la fenoxibenzamina es de administración oral.

3. *Labetalol y carvedilol*

a. El labetalol es un antagonista de receptores adrenérgicos α_1 y β .

b. Disminuye la frecuencia y contractilidad cardíacas, enlentece la conducción AV y disminuye la resistencia periférica.

c. El labetalol está disponible para administración oral e IV.

d. El labetalol es útil para tratar las urgencias hipertensivas en el tratamiento de la **hipertensión del feocromocitoma**.

e. El labetalol no causa taquicardia refleja.

f. El carvedilol tiene un cociente considerablemente mayor de actividad antagonista β : α que el labetalol.

E. Agentes que afectan al sistema renina-angiotensina

1. *IECA* (ver sección B)

a. Los IECA disminuyen la resistencia vascular y el volumen sanguíneo; aminoran la presión arterial por decremento de la resistencia periférica total.

b. Los IECA incluyen **captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, fosinopril, benazepril, moexipril, quinapril**, perindopril y trandolapril.

c. Estos fármacos son útiles para tratar la **hipertensión leve a grave**. En estudios recientes se estableció el efecto benéfico en pacientes con angina, ICC, isquemia cardíaca y después de IM.

d. Es posible que los IECA presenten menor eficacia en individuos afroamericanos que en los caucásicos.

2. *Bloqueadores del receptor de angiotensina II, losartán potásico, valsartán* (ver tabla 4-1)

a. Estos fármacos bloquean los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT-1).

b. Los efectos de estos fármacos son similares a los observados con los IECA.

c. Esos fármacos son eficaces como monoterapia para la hipertensión.

3. *Inhibidores de la actividad de renina, aliskiren*

a. El aliskiren es una pequeña molécula inhibidora de renina y por lo tanto disminuye la producción de todas las angiotensinas.

b. En estudios clínicos iniciales se combinó aliskiren con un diurético o un ARB y su eficacia parece comparable con la de los BRA. El aliskiren *no* debería combinarse con un IECA o un BRA en pacientes con disfunción renal.

c. Los efectos adversos son menores en comparación con los IECA pero incluyen diarrea, cefalea y mareo.

F. Agentes bloqueadores de los canales del calcio (BCC)

1. Los agentes BCC inhiben el ingreso de calcio a las células de músculo liso y cardíacas por bloqueo del canal de Ca^{2+} de tipo L; pueden disminuir la presión arterial por disminución de la resistencia periférica.

2. Los BCC usados para el tratamiento de la hipertensión incluyen verapamil, nifedipina, nicardipina, nisoldipina, isradipina, amlodipina, felodipina y diltiazem.

3. Los BCC son eficaces en el tratamiento de la **hipertensión leve a moderada**.

4. Cuando se combinan con un antagonista de receptores adrenérgicos β estos agentes pueden disminuir la presión arterial en un mayor grado que si se administraran de manera separada.

5. Los preparados de acción breve de las dihidropiridinas como la nifedipina se asociaron con un aumento de la mortalidad y los sucesos cardiovasculares incluido IM así como crisis de angina más frecuentes.

G. Otros fármacos

1. **Los agentes simpaticomiméticos de acción central** disminuyen la resistencia periférica, inhiben la función cardíaca e incrementan la capacitancia venosa.
 - a. Metildopa
 - (1) La metildopa tiene un metabolito activo, α metilnorepinefrina, un potente neurotransmisor falso.
 - (2) La metildopa activa receptores adrenérgicos α inhibitorios presinápticos y receptores α_2 postsinápticos en el SNC y **disminuye la descarga simpática de salida**. Aminora la resistencia periférica total.
 - (3) La metildopa disminuye la presión en posiciones de pie y supina.
 - (4) La metildopa se usa para tratar la hipertensión leve a moderada; se puede agregar al esquema cuando un diurético solo no es útil.
 - (5) La metildopa produce efectos adversos que incluyen mareo, boca seca y malestar GI. Puede ocurrir disfunción sexual y disminuir la adherencia terapéutica.
 - b. Clonidina
 - (1) La clonidina estimula adrenorreceptores α_2 postsinápticos en el SNC y causa disminución de la resistencia periférica total.
 - (2) La clonidina con frecuencia se combina con un diurético.
 - (3) La clonidina suele producir mareo y letargo, boca seca y estreñimiento.
 - (4) Este fármaco está disponible como parche transdérmico que permite su dosificación semanal.
 - c. Acetato de guanabenz
 - (1) Activa receptores adrenérgicos α_2 centrales e inhibe el flujo de salida simpático del cerebro, lo que da como resultado una menor presión arterial.
 - (2) Este fármaco se usa en la hipertensión leve a moderada, con frecuencia máxima en combinación con un diurético.
 - (3) El acetato de guanabenz con frecuencia máxima produce sedación y boca seca como efectos adversos, pero menor en comparación con clonidina.
2. **Fármacos bloqueadores neuronales adrenérgicos**
 - a. Reserpina
 - (1) Este fármaco elimina la secreción de norepinefrina en respuesta a impulsos nerviosos al prevenir la captación de vesículas. Depleta la norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas en la periferia y en la médula suprarrenal.
 - (2) La reserpina se usa para hipertensión leve a moderada.
 - (3) La reserpina produce con mayor frecuencia trastornos GI. Puede ocurrir depresión mental, a veces grave, en especial con dosis altas; el uso de reserpina está contraindicado en pacientes con antecedente de depresión.
3. **Vasodilatadores**
 - a. Los vasodilatadores relajan el músculo liso y disminuyen la resistencia periférica total, disminuyendo así la presión arterial.
 - b. El uso de vasodilatadores es poco frecuente como resultado de nuevas modalidades de tratamiento con los IECA y BCC que son más eficaces con menos efectos adversos.
 - (1) Hidralacina
 - (a) La hidralacina disminuye la presión arterial directamente por **relajación de músculos arteriulares**, efecto probablemente mediado por *cifras crecientes de HF-1 (factor 1 inducible por hipoxia) que regula varios genes que llevan a la disminución del ingreso de Ca^{2+}* .
 - (b) La hidralacina activa el reflejo barorreceptor, por lo que requiere la **coadministración** con un **diurético** para contrarrestar la retención de agua y sodio y un bloqueador β para prevenir la taquicardia.
 - (c) Este fármaco se usa para tratar la **hipertensión crónica** y en las **crisis hipertensivas** que acompañan a la nefritis glomerular aguda o la eclampsia.
 - (d) La hidralacina puede causar un síndrome similar al lupus.

(2) Minoxidil

- (a) El minoxidil tiene efectos similares a los de la hidralacina. Actúa aumentando el flujo de K^+ , lo que hiperpolariza las células y aminora la actividad de los canales del calcio de tipo L (sensibles al voltaje) y puede estimular la producción de óxido nítrico. El minoxidil dilata vasos arteriolares de manera predominante.
- (b) El minoxidil también activa el **reflejo barorreceptor**, que requiere el uso de un **antagonista de receptores adrenérgicos** y un **diurético**.
- (c) El minoxidil es útil para el tratamiento a largo plazo de la **hipertensión refractaria**.
- (d) El minoxidil produce **hirsutismo**, una ventaja en las fórmulas que ahora se usan para contrarrestar la pérdida de cabello en hombres y mujeres.

(3) Nitroprusiato de sodio

- (a) El nitroprusiato de sodio dilata vasos tanto de resistencia como de capacitancia. Incrementa la frecuencia, pero no el gasto cardíaco.
- (b) Este fármaco se usa con frecuencia en **urgencias hipertensivas** por su rápida acción. Es necesaria su administración continua en solución para mantener sus efectos.
- (c) El nitroprusiato de sodio puede administrarse junto con **furosemida**.
- (d) La inyección inicial el nitroprusiato de sodio puede causar vasodilatación excesiva e hipotensión.
- (e) El nitroprusiato de sodio puede convertirse en cianuro y tiocianato. La acumulación de cianuro y el **riesgo de toxicidad** disminuyen al mínimo por la administración concomitante de **tiosulfato de sodio** o hidroxocobalamina.

(4) Diazóxido

- (a) Se usa diasóxido por vía intravenosa en casos de urgencia para controlar con rapidez la presión arterial.
- (b) El diasóxido se administra con **furosemida** para prevenir la sobrecarga de líquidos.
- (c) Este fármaco **se usa poco** por su acción impredecible y efectos adversos.

4. **Fenoldopam** es un **agonista selectivo de los receptores de dopamina DA_1** que aumenta la irrigación sanguínea renal en tanto que disminuye la presión arterial. Administrado en solución es un fármaco útil para controlar la hipertensión de urgencia.

5. **Vasodilatadores especializados**

a. Los fármacos usados para tratar la hipertensión pulmonar.

- (1) El **ambrisentán** es un **antagonista selectivo del receptor de endotelina A usado para tratar la hipertensión pulmonar**. La endotelina 1 plasmática está elevada en los pacientes con hipertensión pulmonar. El ambrisentán se administra por vía oral. El edema periférico es un efecto adverso frecuente de los antagonistas del receptor de endotelina.
- (2) El **bosetán** antagoniza receptores de endotelina A y B y disminuye la hipertensión pulmonar. Son efectos secundarios frecuentes la cefalea y el edema.
- (3) El uso de ambos, ambrisentán y bosetán, es controlado por programa de acceso.
- (4) La prostaglandina y los análogos de PGI_2 como el epoprostanol y los inhibidores de tipo 6 de la fosfodiesterasa sildenafil y tadalafil tienen aprobación para el tratamiento la hipertensión pulmonar.

b. Fármacos usados para tratar la disfunción eréctil.

- (1) Los fármacos en esta clase incluyen el citrato de **sildenafil**, **tadalafil** y el clorhidrato de **vardenafil**.
- (2) El sildenafil originalmente se perfeccionó como un agente antianginoso y antihipertensivo pero probó ser muy eficaz para la terapéutica de la disfunción eréctil.
- (3) Estos agentes de modo específico **inhiben a la fosfodiesterasa de tipo 5**, las de enzimas encargadas de la fragmentación de $GMPc$. La isoforma de tipo 5 se expresa en tejidos reproductivos y el pulmón. La inhibición de la degradación del $GMPc$ incrementa la acción

vasodilatadora de NO en el cuerpo calloso y la vasculatura pulmonar.

- (4) Estos agentes son útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil y el citrato de sildenafil tiene aprobación para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- (5) Los efectos adversos más frecuentes de los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 son cefalea, rubor, trastornos oculares y dolor abdominal. Los efectos adversos más graves son cardiovasculares: arritmias, bloqueo cardíaco, paro cardíaco, evento vascular cerebral e hipotensión.
- (6) Estos fármacos están contraindicados en pacientes que toman nitratos debido a la exacerbación de sus efectos, o en quienes toman antagonistas de receptores adrenérgicos α_1 como la doxazosina.

V. FÁRMACOS QUE REGULAN LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS

A. Repaso

1. La disminución alimentaria o farmacológica de la colesterolemia elevada puede atenuar el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular; aún cuando no se conocen los factores exactos que relacionan las cifras de colesterol elevadas con las cardiopatías.
2. La asociación entre enfermedad cardiovascular y trigliceridemia elevada es menos notorio, pero cada vez se reconoce más. Además, los **triglicéridos elevados** pueden producir pancreatitis que puede ser letal.
3. **Hiperlipoproteinemias**
 - a. **Colesterol** es una sustancia no polar poco hidrosoluble transportada en el plasma en partículas que tienen un núcleo hidrofóbico de ésteres de colesterol y triglicéridos rodeados por una capa de fosfolípidos, colesterol libre (no esterificado) y una o más apoproteínas. Estas partículas de lipoproteínas varían en su cociente de triglicéridos: ésteres de colesterol así como el tipo de apoproteína; se identifican como partículas de **lipoproteínas de baja densidad (LDL, low-density lipoprotein)**, **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, very-low-density lipoprotein)**, **lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, intermediate-density lipoprotein)**, y **lipoproteínas de alta densidad (HDL, high-density lipoprotein)**.
 - b. Las dislipidemias pueden manifestarse como una elevación de triglicéridos o de colesterol. En varias de las hiperlipoproteinemias complejas o combinadas **pueden estar elevados ambos, triglicéridos y colesterol**.

B. Fármacos usados para tratar las hiperlipidemias

1. **Inhibidores de la biosíntesis de colesterol (estatinas)**
 - a. Estos fármacos incluyen **lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina y rosuvastatina**.
 - b. Los fármacos que inhiben la biosíntesis de colesterol son bastante eficaces para disminuir el colesterol de LDL y el total.
 - (1) **Mecanismo**
 - (a) Estos fármacos actúan como inhibidores competitivos de la 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa (reductasa de HMG-CoA), la enzima limitante de la reacción en la biosíntesis de colesterol. La disminución de la síntesis de colesterol da como resultado un incremento compensatorio en la captación hepática de colesterol plasmático mediada por aumento en el número de receptores de LDL.
 - (b) Estos fármacos **disminuyen el colesterol total** por hasta 30 a 50%; el colesterol de LDL puede disminuirse por hasta 60% (rosuvastatina).
 - (2) **Usos terapéuticos**. Los inhibidores de la biosíntesis de colesterol son eficaces para disminuir la concentración de colesterol en las hipercolesterolemias familiares y no familiares.
 - (3) En estudios clínicos recientes se estableció que las estatinas interfieren con la resorción ósea mediada por osteoclastos y pueden disminuir la osteoporosis. Estos fármacos también pueden

interferir con la localización intracelular de ciertos oncogenes y por lo tanto disminuir la incidencia de algunos cánceres. También tienen actividad antiinflamatoria débil y disminuyen el riesgo de evento vascular cerebral.

- (4) Los efectos adversos de estos fármacos incluyen **miositis**, rabdomiólisis, ansiedad, irritabilidad, **hepatotoxicidad** y **elevaciones de las aminotransferasas**. Sin embargo, ya no se recomiendan las pruebas de función hepática anuales.

2. *Ácido nicotínico (niacina)*

a. Mecanismo

- (1) El **ácido nicotínico** puede disminuir el colesterol y triglicéridos a concentraciones altas (la nicotinamida no puede hacerlo). Esto es diferente de la utilidad de esta molécula como vitamina, donde el ácido nicotínico se convierte en nicotinamida y se usa para la biosíntesis de los cofactores NAD y NADP.
- (2) El ácido nicotínico disminuye las VLDL plasmáticas por inhibición de la síntesis y esterificación de ácidos grasos en el hígado con disminución de la lipólisis en el tejido adiposo; disminuye de forma notoria las cifras de triglicéridos plasmáticos. Como reduce la concentración del sustrato VLDL, las concentraciones de IDL y LDL también disminuyen, lo que baja las cifras de colesterol plasmático. La concentración de HDL nivela el aumento significativo debido a un catabolismo reducido.
- (3) A dosis mucho más pequeñas, también se puede usar el ácido nicotínico como complemento vitamínico en el tratamiento de la pelagra.

b. Efectos adversos

- (1) El ácido nicotínico por lo general produce rubor y prurito o ardor en la piel, que puede ocasionar falla en la adherencia terapéutica. Esto es mediado por prostaglandinas y la secreción de histamina y puede disminuirse tomando ácido acetilsalicílico 30 minutos antes del ácido nicotínico.
- (2) El ácido nicotínico tiene efectos hepáticos, que incluyen actividad aumentada de transaminasas; hiperglucemia; trastornos GI y úlcera péptica; efectos renales que incluyen elevación del ácido úrico plasmático; y edema de mácula.

3. *Análogo del ácido fibríco*

a. Fenofibrato

(1) Mecanismo

- (a) Los fibratos estimulan la actividad del receptor α activador de la proliferación de peroxisomas, una clase de receptor nuclear. La activación de estos receptores modifica la transcripción de varios genes involucrados en el metabolismo de triglicéridos que incluyen a la lipasa de lipoproteínas y la apolipoproteína CIII. Esto **aumenta el catabolismo periférico de VLDL y quilomicrones**, con el resultado de una disminución de la concentración plasmática de VLDL, sobre todo en los triglicéridos.
- (b) Los fibratos **disminuyen la síntesis hepática de colesterol**, lo que disminuye más los triglicéridos plasmáticos.

(2) Usos terapéuticos

- (a) El fenofibrato se puede usar para tratar la **hiperlipidemia** de varias causas, en especial, la hipertrigliceridemia por disbetalipoproteinemia, un defecto en la apolipoproteína E que altera la depuración de restos de quilomicrones y VLDL.
- (b) El fenofibrato es ineficaz en la quilomicronemia primaria (causada por una deficiencia de la lipasa de lipoproteínas) y tiene poco efecto de disminución de la concentración del colesterol plasmático.
- (c) El fenofibrato tiene acción antidiurética en individuos con **diabetes insípida leve a moderada**.

(3) Efectos adversos y contraindicaciones.

- (a) El fenofibrato produce colelitiasis y colecistitis, intolerancia GI, náusea, diarrea leve y mialgias.

- (b) Este fármaco con frecuencia causa reacciones dermatológicas y mareo, así como disminución de la libido en un pequeño porcentaje de hombres.
- (c) El fenofibrato puede **desplazar** a otros fármacos unidos a la albúmina, los más notorios, **sulfonilureas** y **warfarina**.
- (d) El fenofibrato es indispensable utilizarlo con precaución en individuos con alteración de la función renal o hepática.

b. Gemfibrozil

- (1) Es un fibrato más eficaz que el fenofibrato en algunas circunstancias y con actividades biológicas exclusivas.
- (2) Los usos terapéuticos del gemfibrozil son idénticos a los del fenofibrato; es factible que sea más activo para disminuir los triglicéridos que el fenofibrato.

4. Ezetimiba

- a. Actúa dentro del intestino para disminuir la absorción de colesterol, que ocurre en el intestino delgado por un proceso que incluye a transportadores específicos, como la proteína similar a C1-1 de Niemann-Pick (NPC1L1), que es importante para la absorción de esteroides en el sistema GI. La ezetimiba se une a NPC1L1 e inhibe su función, lo que así disminuye la absorción de colesterol.
- b. La ezetimiba usada sola produce un decremento del colesterol plasmático de casi 18% y uno de casi 10% en la cifra de triglicéridos. Cuando combinada con una estatina, se han comunicado disminuciones del colesterol plasmático tan altas como de 72% en los estudios clínicos.
- c. La ezetimiba parece ser bien tolerada, con los efectos adversos más frecuentes de fatiga, dolor abdominal y diarrea.

5. Secuestrantes de ácidos biliares. Estos agentes incluyen **colestiramina**, **colestipol** y **colesevelam a**.

Estructura y mecanismo

- (1) Los secuestrantes de ácidos biliares son grandes copolímeros (resinas) de hidrocarburos que pueden unirse a las sales biliares. La colestiramina y el colestipol intercambian un ion cloro por un ácido biliar.
- (2) Estas resinas son hidrofílicas, pero no se absorben del intestino.
- (3) En el intestino las resinas se unen a sales biliares y evitan la reutilización enterohepática de los ácidos biliares. Además, alteran la absorción del colesterol de los alimentos.
- b. **Usos terapéuticos.** Los secuestrantes de ácidos biliares son eficaces para **disminuir el colesterol plasmático** (10 a 20%) en los pacientes con receptores normales de LDL, lo que descarta a los que carecen por completo de estos receptores funcionales debido a un defecto genético (hipercolesterolemia familiar homocigota).
- c. **Efectos adversos**
 - (1) Estos agentes en general son muy seguros, debido a que no se absorben del intestino.
 - (2) Los secuestrantes de ácidos biliares producen trastornos GI (estreñimiento, náusea y malestar) que pueden ocasionar falla en la adherencia terapéutica. El colesevelam tiene menos efectos secundarios GI que las otras resinas.
 - (3) Estos preparados interfieren con la absorción de fármacos aniónicos (p. ej., digital y warfarina).

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

IECA

Captopril
 Enalapril
 Fosinopril
 Lisinopril
 Quinapril

Benazepril
Moexipril
Perindopril
Ramipril
Trandolapril

Bloqueadores del receptor de angiotensina

Losartán
Valsartán
Irbesartán
Candesartán
Telmisartán
Eprosartán
Olmesartán
Azilsartán

Inhibidor de renina

Aliskiren

Agentes antianginosos

Nitroglicerina
Nitrito de amilo
Dinitrato de isosorbida
Nifedipina
Isradipina
Nisoldipina
Nicardipina
Diltiazem
Dipiridamol

Agentes antihipertensivos

Hidroclorotiazida
Furosemida
Espironolactona
Eplerenona
Nadolol
Timolol

Fármacos usados en la ICC

Digoxina
Dobutamina
Dopamina
Nesiritida

Antiarrítmicos

Inamrinona
Milrinona
Quinidina
Procainamida
Disopiramida
Lidocaína

Mexiletina
Flecainida
Encainida
Propafenona
Propranolol
Acebutolol
Esmolol
Motoprolol
Nadolol
Timolol
Carteolol
Pindolol
Penbutolol
Metoprolol
Atenolol
Acebutolol
Bisprolol
Labetalol
Carvedilol
Terazosina
Prazosina
Doxazosina
Fentolamina
Fenoxibenzamina
Metildopa
Clonidina
Acetato de guanabenz
Reserpina
Amiodarona
Ibutilida

Agentes para urgencias hipertensivas

Hidralacina
Minoxodil
Nitroprusiato de sodio
Diazóxido

Vasodilatadores especializados

Ambrisentán
Bosetán
Citrato de sildenafil
Tadalafil
Clorhidrato de Vardenafil
Sotalol
Dofetilida
Bretilio
Verapamil
Adenosina
Atropina

Isoproterenol

Fármacos hipolipemiantes

Lovastatina

Simvastatina

Pravastatina

Pitavastatina

Fluvastatina

Atorvastatina

Rosuvastatina

Ácido nicotínico

Fenofibrato

Gemfibrozil

Ezetimiba

Colestiramina

Colestipol

Colesevelam

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un paciente con antecedente prolongado de enfermedad cardiovascular presenta arritmias ventriculares cada vez peores. ¿Cuál de los siguientes fármacos es con toda probabilidad la causa de la arritmia?

- (A) Quinidina
- (B) Propranolol
- (C) Dobutamina
- (D) Metildopa

2. Un paciente ingresa al servicio de urgencias y presenta taquicardia ventricular después de un infarto de miocardio (IM) agudo. Esta arritmia pone en riesgo la vida y debe controlarse de inmediato. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el mejor para controlar el trastorno con rapidez?

- (A) Dobutamina
- (B) Digital
- (C) Quinidina
- (D) Lidocaína
- (E) Atropina

3. Una mujer que se somete a un estudio endocrino para el diagnóstico de la causa de un bocio multinodular grande presenta fibrilación auricular. ¿Cuál de los siguientes sería el mejor fármaco para tratar esta arritmia?

- (A) Verapamil
- (B) Propranolol
- (C) Digital

- (D) Bretilio
- (E) Tocainida

4. Un hombre de 57 años de edad con aleteo auricular al inicio se trata con quinidina para controlar la arritmia. Se dio de alta del hospital y mientras mejora su estado, continúan las arritmias esporádicas. ¿Cuál de los siguientes fármacos puede usarse como adyuvante de la quinidina en el tratamiento del aleteo auricular?

- (A) Digital
- (B) Lidocaína
- (C) Procainamida
- (D) Nifedipina
- (E) Propranolol

5. Un adolescente de 16 años de edad es llevado al hospital por ambulancia después de un accidente automovilístico que le causó graves lesiones en la cabeza. Su presión arterial es 220/170 mm Hg. El fondo de ojo revela daño retiniano y usted le administra nitroprusiato en solución. El control de la hipertensión requiere 72 horas y usted observa que el paciente cada vez está más fatigado y nauseoso. La causa más probable de estos síntomas es:

- (A) Producción de tiocianato por el nitroprusiato
- (B) Actividad inotrópica negativa del nitroprusiato
- (C) Precipitación renal de nitroprusiato
- (D) Acumulación de nitroprusiato por su semivida prolongada
- (E) Producción de hidroxocobalamina

6. Un hombre de 66 años de edad acude a su consultorio por el antecedente de 5 meses de tos seca. Niega otros síntomas. Sus antecedentes médicos incluyen un infarto de miocardio (IM) reciente, después del cual se le prescribieron varios medicamentos. No fuma, no ha tenido antecedente de asma. Usted decide que los efectos secundarios del medicamento son la causa más probable de sus síntomas. ¿Qué medicamento será ese?

- (A) Lisinopril
- (B) Nitroglicerina
- (C) Lovastatina
- (D) Digoxina
- (E) Quinidina

7. Puesto que los efectos secundarios de los medicamentos que usted prescribió impiden que el paciente de la pregunta anterior lo tome, usted lo cambia a un agente que se dice produce beneficios similares en la mortalidad, en tanto actúa por un mecanismo algo diferente. ¿Qué agente es éste?

- (A) Furosemida
- (B) Captopril
- (C) Losartán
- (D) Esmolol
- (E) Ezetimiba

8. Una mujer de 54 años de edad es diagnosticada de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Usted prescribe captopril, un medicamento que ha mostrado disminuir la mortalidad. Este agente aporta varios beneficios a los pacientes con ICC. ¿Cuál de los siguientes efectos es causado por el fármaco?

- (A) Tiene una elevada afinidad por receptores de angiotensina II
- (B) Promueve la mayor resistencia vascular periférica
- (C) Disminuye el gasto cardiaco y aumenta la poscarga
- (D) Causa venodilatación y natriuresis

(E) Aumenta la precarga

9. Un hombre de 76 años de edad tuvo fibrilación auricular durante muchos años. El trastorno ha estado bajo buen control con amiodarona y diltiazem hasta fecha reciente, cuando empezó a experimentar palpitaciones y regresó a consulta. Usted decide iniciar tratamiento con digoxina. ¿Cómo funciona este medicamento?

- (A)** Disminuye el sodio y aumenta el potasio intracelulares
- (B)** Aminora el calcio intracelular
- (C)** Disminuye el volumen sistólico y el gasto cardiaco
- (D)** Aminora la eliminación de sodio y agua
- (E)** Aumenta la actividad vagal y disminuye el tono simpático

10. Una mujer de 47 años de edad ingresa para tratamiento de isquemia miocárdica aguda. Su tratamiento medicamentoso previo incluía digoxina por fibrilación auricular. También tiene hipertensión, para la que en la actualidad no toma nada. Antes de que usted la dé de alta a casa, decide agregar un medicamento que funcione bien para la hipertensión. Mientras aún se encuentra en el piso de hospitalización ella presenta una peligrosa arritmia que por fortuna usted trata con rapidez. ¿Qué medicamento agregado por usted posiblemente aumentó los efectos de la digoxina?

- (A)** Valsartán
- (B)** Hidroclorotiazida
- (C)** Hidralacina
- (D)** Tadalafil
- (E)** Lovastatina

11. Una mujer de 55 años de edad ingresa a la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos después de someterse a un injerto de derivación en cuatro de sus arterias coronarias. Durante la noche presenta hipotensión y se determina su gasto cardiaco mediante el catéter de Swan-Ganz, que resulta significativamente menor del que presentaba después de la operación. Usted decide administrarle una dosis de milrinona, lo que causa incremento de su gasto cardiaco. ¿Cómo funciona este medicamento?

- (A)** Es un agonista colinérgico
- (B)** Disminuye la presión de llenado ventricular izquierda
- (C)** Potencia la fosfodiesterasa de tipo 3 cardiaca
- (D)** Disminuye el AMP cíclico (AMPc)
- (E)** Aminora el calcio intracelular

12. Usted atiende a un hombre de 64 años que tuvo una hemicolectomía derecha por cáncer de colon. Su presión arterial ha estado baja y usted desea encontrar si el choque que experimenta tiene relación con una posible infección intraabdominal como consecuencia de su intervención quirúrgica o por su insuficiencia cardiaca congestiva previa (ICC). Después de analizar las cifras obtenidas con el catéter de Swan-Ganz usted deduce que el cuadro clínico es compatible con el choque cardiogénico. Usted recuerda de su clase de farmacología que la dobutamina puede usarse con éxito en tales pacientes. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones en cuanto a la dobutamina es cierta?

- (A)** Actúa sobre los receptores de dopamina
- (B)** Activa receptores α
- (C)** Activa las vías relacionadas con el AMP cíclico (AMPc)
- (D)** Aumenta la resistencia periférica
- (E)** Produce bradicardia

13. Una mujer de 74 años de edad que ingresa para tratamiento de un evento vascular cerebral reciente, presenta aumento de la presión arterial hasta 195/105, con una frecuencia cardiaca de 95. Su médico está preocupado por la posibilidad de una hemorragia cerebral en el infarto previo y decide administrar un agente vasodilatador de

acción rápida, que también se usa con frecuencia para la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) descompensada grave. ¿Qué medicamento usó?

- (A) Nitroprusiato
- (B) Furosemida
- (C) Dobutamina
- (D) Losartán
- (E) Digoxina

14. Durante su rotación médica, usted escucha un anuncio de que el equipo de RCP debe presentarse de inmediato al cuarto de uno de los pacientes. Puesto que usted es un estudiante curioso, decide observar cómo trata el equipo a este infortunado paciente por RCP. La pantalla del aparato muestra fibrilación ventricular, que rápido se convierte en fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida. El jefe de residentes ordena administrar amiodarona. Puesto que usted olvidó cómo funciona este agente, le pide a uno de los residentes que le explique cómo actúa. El residente responde que está ocupado, pero le dice que es un antiarrítmico de clase III. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este agente?

- (A) Es un antagonista de receptores β
- (B) Bloquea los canales rápidos del sodio
- (C) Disminuye la refractariedad
- (D) Interfiere con la corriente de salida de potasio
- (E) Tiene una semivida relativamente breve

15. Aunque el ritmo cardiaco no está bajo control en el paciente descrito en la pregunta 14, su frecuencia aún es bastante alta, entre 140 y 150. El ritmo cardiaco en el registro es compatible con una taquicardia supraventricular. El residente al que usted inquirió antes ahora está menos ocupado y entonces usted le pregunta qué medicamento debería usar a continuación, dado que tiene en mente uno que pueda también usarse como anti-palúdico. ¿De qué agente se trata?

- (A) Digoxina
- (B) Propranolol
- (C) Flecainida
- (D) Verapamil
- (E) Quinidina

16. Un maestro de escuela de 56 años de edad, retirado, con presión arterial de 125/82 mm Hg en tratamiento, acude para su exploración semestral. Usted revisa un conjunto de químicas sanguíneas y observa que su colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es de 230, en tanto el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) es de 54. Usted le prescribe un fármaco y le pide que regrese en 1 mes. A su retorno, su LDLc disminuyó a 189 pero refiere calambres en el gastrocnemio de ambas piernas. ¿Cuál de los siguientes fármacos con toda probabilidad causó este efecto adverso?

- (A) Ezetimiba
- (B) Rosuvastatina
- (C) Hidroclorotiazida
- (D) Niacina
- (E) Gemfibrozil

17. Una mujer con antecedente de broncoespasmo menciona que percibió disnea acompañada con la sensación de náusea cuando participaba en un juego de *softball*. Durante su interrogatorio admite que antes se ha sentido así cuando camina en ascenso por unos cuantos escalones. Usted programa una prueba de esfuerzo y los resultados confirman una angina estable. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería la mejor opción para el tratamiento a largo plazo de esta paciente?

- (A) Nitroprusiato

- (B) Sildenafil
- (C) Metolazona
- (D) Amlodipina
- (E) Propranolol

Respuestas

1. **La respuesta es A.** La quinidina se asocia con prolongación del intervalo QT y taquicardia en entorchado como arritmia. El propranolol puede causar bloqueo cardiaco. La dobutamina rara vez causa arritmias ventriculares.
2. **La respuesta es D.** La lidocaína es el mejor agente para el tratamiento de la taquicardia ventricular relacionada con el infarto de miocardio (IM) agudo. Dobutamina, digital, quinidina y atropina es posible que todas induzcan taquiarritmias. La lidocaína no enlentece la conducción y tiene poco efecto sobre la función auricular.
3. **La respuesta es B.** El hipertiroidismo aparentemente aumenta los receptores adrenérgicos. Los antagonistas de estos receptores, como el propranolol, pueden en realidad disminuir los síntomas del hipertiroidismo.
4. **La respuesta es A.** La quinidina prolonga el periodo refractario y enlentece la conducción, más que como agente inotrópico negativo. La capacidad de la digital de disminuir la conducción por el nodo auriculoventricular (AV) hace compatibles sus efectos con los de la quinidina para disminuir el aleteo auricular. La lidocaína debe administrarse por vía parenteral. Los efectos de la procainamida son sinérgicos con los de la quinidina, lo que aumenta el riesgo de toxicidad; la nifedipina tiene poco efecto antiarrítmico.
5. **La respuesta es A.** La toxicidad del nitroprusiato es causada por la liberación de cianuro y la acumulación de tiocianato. La hidroxocobalamina se usa para disminuir la toxicidad del nitroprusiato, por la formación de la cianocobalamina que es menos tóxica.
6. **La respuesta es A.** Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) causan una tos seca no productiva. La nitroglicerina puede causar cefalea. La lovastatina, por lo general, produce disfunción hepática. La digoxina puede causar arritmias y se sabe que la quinidina causa debilidad muscular.
7. **La respuesta es C.** El losartán es un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) que produce efectos similares a los de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), en tanto causa menos tos y angioedema. La furosemida es un diurético de asa que se usa en la insuficiencia cardiaca congestiva. El captopril es otro ejemplo de IECA. El esmolol es un agente antiarrítmico. La ezetimiba es un fármaco hipolipemiante.
8. **La respuesta es D.** Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) causan venodilatación e inducen natriuresis, disminuyendo así la precarga. Una elevada afinidad por los receptores de angiotensina II representa el mecanismo de acción de los bloqueadores de tales receptores. Los IECA contrarrestan la mayor resistencia periférica, incrementan el gasto cardiaco y aminoran la poscarga.
9. **La respuesta es E.** La digoxina, un glucósido cardiaco, aumenta la actividad vagal, con el resultado de una inhibición de la conducción del nodo seno auricular (SA) y su disminución a través del nodo auriculoventricular (AV). También disminuye el tono simpático. Los glucósidos cardiacos aumentan el sodio intracelular en tanto disminuyen el potasio intracelular; aumentan el calcio intracelular y el volumen sistólico, por lo que también incrementan el gasto cardiaco. Los glucósidos cardiacos aumentan la

eliminación de sodio y agua.

10. **La respuesta es B.** Se sabe que la hidroclorotiazida, un diurético, causa hipopotasemia, un estado en el que las acciones de la digoxina se pueden potenciar hasta un grado peligroso. Por lo general no se usa valsartán como agente único en la hipertensión. La hidralacina disminuye la presión arterial, pero en general no causa trastornos electrolíticos notorios. El tadalafil es un agente usado para la disfunción eréctil. La lovastatina es un inhibidor de la HMG-CoA usado para la hipercolesterolemia.
11. **La respuesta es B.** La milrinona disminuye la presión de llenado ventricular izquierdo y, por lo tanto, aumenta el gasto cardíaco. Tiene relación con el agente anticolinérgico, biperiden. La milrinona inhibe la fosfodiesterasa cardíaca de tipo 3. Aumenta el AMP cíclico (AMPc) y, por lo tanto, el calcio intracelular.
12. **La respuesta es C.** La dobutamina aumenta la fosforilación mediada por el AMP cíclico (AMPc) y la actividad de los canales del calcio. No actúa sobre los receptores de dopamina o los receptores α ; sólo lo hace sobre los receptores β_1 . La dobutamina no afecta de manera sustancial la resistencia periférica y es un agente que causa taquicardia leve.
13. **La respuesta es A.** El nitroprusiato es un agente vasodilatador que se puede usar en las urgencias hipertensivas. La furosemida se usa para el tratamiento a largo plazo de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La dobutamina no afecta de modo considerable a los vasos para producir vasodilatación. El losartán es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) que se usa para el tratamiento a largo plazo de la ICC. La digoxina es otro agente usado a largo plazo en la ICC y ciertas arritmias.
14. **La respuesta es D.** La amiodarona es un agente antiarrítmico de clase III que interfiere con la corriente de salida de potasio. Los antagonistas del receptor β se consideran antiarrítmicos de clase II. Los antiarrítmicos de clase I bloquean los canales rápidos del sodio. La amiodarona prolonga el periodo refractario eficaz. Tiene una semivida bastante prolongada, de hasta 100 días.
15. **La respuesta es E.** La quinidina se usa para la taquicardia supraventricular y para mantener el ritmo sinusal después de la conversión de la fibrilación auricular. También tiene propiedades antipalúdicas. Se puede usar digoxina para el tratamiento a largo plazo de la fibrilación auricular. El propranolol es un agente antiarrítmico de clase II. La flecainida es un agente de clase IC que se puede usar para las taquiarritmias ventriculares. El verapamil es un agente antiarrítmico de clase IV.
16. **La respuesta es B.** Son efectos adversos frecuentes de las estatinas, como la rosuvastatina, el dolor y los calambres musculares. La ezetimiba aminora el LDLc por interferencia con la absorción del colesterol de los alimentos. La hidroclorotiazida puede aumentar ambos, el colesterol y los triglicéridos plasmáticos. La niacina puede también disminuir el LDLc y el HDLc elevados. La principal acción del gemfibrozil es disminuir los triglicéridos séricos.
17. **La respuesta es D.** El bloqueador de canales del calcio, amlodipina. El nitroprusiato se debe administrar por solución IV. El sildenafil es útil para la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar. El agente, similar a las tiazidas, metolazona, no sería de beneficio particular. El propranolol es una opción apropiada para tratar la angina en algunos pacientes, pero no en presencia de un trastorno pulmonar.

I. FÁRMACOS SEDANTES E HIPNÓTICOS

Son fármacos que causan sedación y, al mismo tiempo, alivian la ansiedad (ansiolíticos) o pueden inducir el sueño. Son útiles en particular para tratar la ansiedad y el insomnio.

A. Benzodiacepinas (tabla 5-1)

1. *Propiedades generales*

- Las benzodiacepinas tienen un **margen de seguridad** más amplio que los agentes sedantes e hipnóticos como los barbitúricos, ver figura 5-1, que producen un continuo de depresión del sistema nervioso central (SNC) dependiente de la dosis, que en última instancia conducen al coma y la muerte (figura 5-1).
- Casi todas las benzodiacepinas tienen acciones terapéuticas cualitativamente similares, pero difieren en su liposolubilidad, biotransformación y semivida de eliminación relativas.

2. *Mecanismo de acción* (figura 5-2)

- Las benzodiacepinas facilitan la abertura de los canales de cloro activados por el ácido γ -amino butírico (GABA), el principal mediador de la neurotransmisión inhibitoria en el SNC.
- Se unen a un sitio regulador**, también conocido como receptor de benzodiacepinas en **el receptor de GABA_A**. Este sitio es diferente del sitio de unión del receptor pentamérico de GABA_A para el GABA. Ambos sitios son componentes de un complejo canal de cloro que consta de al menos 4 subunidades diferentes (α , β y γ y sus múltiples isoformas) en diferentes porcentajes. Un subtipo de receptor de benzodiacepinas (BZ₁) con subunidades $\alpha 1$ parece mediar su efecto sedante. Un subtipo de receptor (BZ₂) con subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ parece mediar su efecto ansiolítico.
- Las benzodiacepinas aumentan **alostéricamente la afinidad del receptor de GABA_A por el GABA, con incremento de la frecuencia de la conductancia de cloro estimulada por el GABA**. Este aumento en la conductancia del cloro da como resultado una hiperpolarización neuronal que lleva a la inhibición de la transmisión sináptica de la SNC y de la despolarización neuronal por neurotransmisores excitatorios. Estos fármacos no presentan acción en ausencia de GABA.

3. *Propiedades farmacológicas*

- En general, las benzodiacepinas se administran por vía oral para tratar la ansiedad y los trastornos del sueño. El inicio de la acción de benzodiacepinas tiene relación con su grado de liposolubilidad, que puede variar 50 veces o más. Algunas se pueden administrar por vía parenteral (p. ej., **diazepam, midazolam**). Las benzodiacepinas altamente solubles (p. ej., **midazolam, triazolam, diazepam**) tienen un inicio de acción más rápido que aquellas relativamente menos liposolubles.
- La duración de acción de las benzodiacepinas varía en forma considerable. Se clasifican como de acción breve, intermedia o prolongada. Los compuestos de acción más breve, en general, son más útiles para el insomnio sin “resaca” al despertar. Las benzodiacepinas de acción más prolongada, en

general, son más útiles para tratar la ansiedad.

t a b l a	5-1	Indicaciones de las benzodiacepinas
Fármacos (semivida)	Indicaciones principales	
De acción breve ($t_{1/2} < 5$ h)		
Midazolam	Preanestésico	
Triazolam	Insomnio preanestésico	
De acción intermedia ($t_{1/2}$ 5 a 24 h)		
Alprazolam ^a	Ansiedad, antidepresivo	
Clonazepam	Convulsiones	
Estazolam	Insomnio	
Lorazepam	Ansiedad, insomnio, convulsiones, preanestésico	
Oxazepam	Ansiedad	
Temazepam	Insomnio	
De acción prolongada ($t_{1/2} > 24$ h)		
Clordiazepóxido ^{b,d}	Ansiedad, preanestésico, estados de privación	
Cloracepato ^{b,c}	Ansiedad, convulsiones	
Diazepam ^{b,d}	Ansiedad, preanestésico, convulsiones, estados de privación	
Flurazepam	Insomnio	
Prazepam ^{b,c}	Ansiedad	
Quazepam	Insomnio	

^a Para trastornos de pánico.

^b Se convierten al metabolito activo de acción prolongada.

^c Profármacos.

^d Útil en el síndrome de abstinencia del etanol y de otros sedantes-hipnóticos.

- c. La biotransformación a metabolitos activos, en particular el **desmetildiazepam**, es resultado de la oxidación microsómica hepática de fase I por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, o por hidrólisis ácida en el estómago (p. ej., el profármaco, cloracepato) y prolonga la semivida plasmática de algunas benzodiacepinas hasta por 60 horas o más (p. ej., **clordiazepóxido**, **diazepam**, **flurazepam**) lo que contribuye al síndrome del día siguiente y otros efectos acumulativos cuando se administran en forma repetida.
- d. Las benzodiacepinas de acción intermedia o breve son aquellas que se transforman por hidroxilación del anillo (p. ej., **estazolam**) y/o glucuronidación directa (p. ej., **lorazepam**, **oxazepam**, **temazepam** = LOT) hasta metabolitos inactivos, para a continuación depurarse por vía renal.

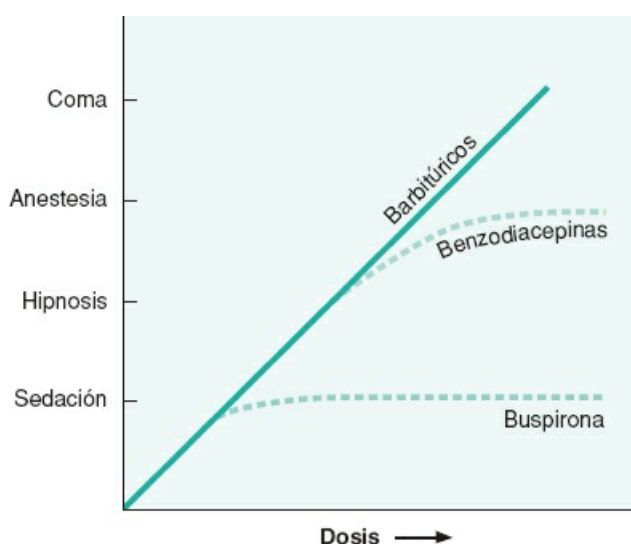


FIGURA 5-1. Relaciones teóricas de dosis-respuesta para los fármacos sedantes-hipnóticos y buspirona.

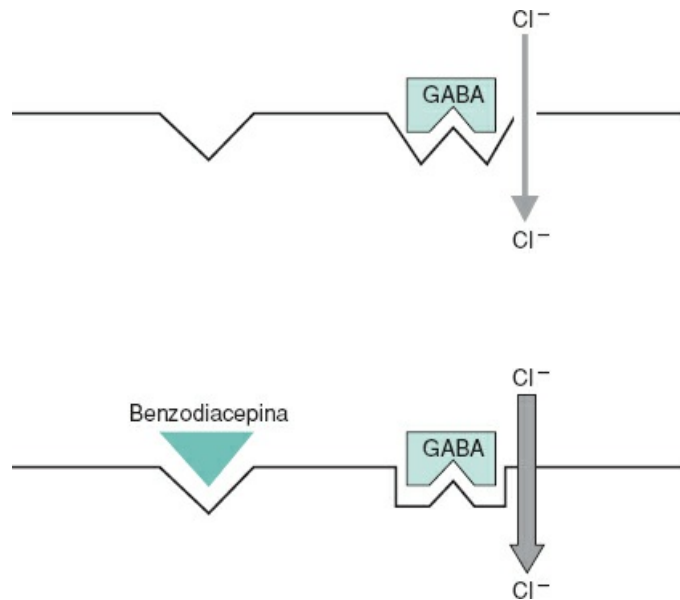


FIGURA 5-2. Representación del complejo receptor canal de cloro-receptor de GABA. La unión de GABA a su receptor causa que el canal de cloro cerrado se abra. La unión de la benzodiacepina a su receptor aumenta de manera alostérica la unión de GABA, lo que causa mayor conductancia de cloro e hiperpolarización más intensa de la célula, que la hace menos excitable.

- e. La depuración de las benzodiacepinas de acción prolongada disminuye en el adulto mayor, quien es en particular sensible a sus efectos así como en los pacientes con hepatopatía. En ellos las dosis deberían disminuirse, o evitar fármacos por completo.
4. **Usos terapéuticos** (ver tabla 5-1)
 - a. **Trastornos de ansiedad.** Las benzodiacepinas (p. ej., **clonazepam**, **lorazepam**, **diazepam**) son eficaces para el tratamiento a corto plazo (< 6 semanas) de los siguientes trastornos de ansiedad *no se consideran opciones de primera línea para el tratamiento a largo plazo de éstos y trastornos de ansiedad que responden mejor a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ver III E más adelante)*. Su inicio de acción retardado limita su eficacia en los estados de ansiedad aguda):
 - (1) **Ansiedad aguda.**
 - (2) **Trastornos de ansiedad generalizados (TAG).**
 - (3) **Trastornos situacionales de ansiedad.**
 - (4) **Trastornos de pánico (TP)** con o sin agorafobia. El **alprazolam** y el **clonazepam**, se usan de manera amplia para la atención de urgencia por su mayor especificidad.
 - (5) **Fobia social (FS); trastorno social de ansiedad.**
 - b. **Insomnio.** Aunque las benzodiacepinas, que tienen rápido inicio y suficiente duración con un leve síndrome del día siguiente, se usan aún de manera amplia (p. ej., **temazepam**, **flurazepam**, **triazolam**), se prefieren ahora los agentes no benzodiacepínicos, zolpidem, zaleplon, y eszopiclona para el tratamiento de los trastornos del sueño (ver más adelante).
 - c. **Convulsiones**
 - (1) Las benzodiacepinas elevan el umbral de las convulsiones.
 - (2) El **lorazepam** (y el **diazepam**) administrados en solución intravenosa (IV) se pueden usar para el tratamiento inicial de las crisis epilépticas y las convulsiones inducidas por fármacos o toxinas.
 - (3) La aparición de tolerancia impide su uso a largo plazo.
 - d. **Procedimientos preanestésicos y médicos o quirúrgicos breves.** Se prefieren las benzodiacepinas de acción más breve (p. ej., **midazolam**) por sus actividades ansiolítica, sedante y amnésica, antes y durante intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o broncoscópicas.
 - e. **Relajación muscular.** Se usa el **diazepam** para tratar los espasmos musculares, aquellos relacionados con la endoscopia y la espasticidad de la parálisis cerebral.

- f. En la **manía aguda** del trastorno bipolar para el tratamiento inicial de la agitación.
 - g. **Dependencia física.** Las benzodiacepinas de acción prolongada, como **diazepam** y **clorodiazepóxido**, se usan para disminuir los síntomas del síndrome de abstinencia asociado con la suspensión abrupta después del uso a largo plazo de otras benzodiacepinas de acción más breve y otros fármacos sedantes-hipnóticos, incluidos el alcohol y los barbitúricos.
5. **Efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas**
- a. Las benzodiacepinas suelen producir **mareo diurno, sedación y ataxia**, que quizá alteren el juicio e interfieran con las destrezas motoras, en particular en los adultos mayores. En el tratamiento del insomnio es más probable que ocurran estos efectos adversos con las benzodiacepinas de acción más prolongada.
 - b. Es probable que al discontinuar estos fármacos causen **insomnio de rebote**.
 - c. **En el adulto mayor, el abuso de las benzodiacepinas es la causa más frecuente de confusión reversible y amnesia**, así como de visión borrosa, hipotensión, temblores y estreñimiento.
 - d. A dosis mayores que las hipnóticas, estos fármacos pueden **deprimir la respiración**, un efecto tal vez exagerado en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apnea obstructiva del sueño.
 - e. Las benzodiacepinas, en particular cuando se administran por vía intravenosa, pueden disminuir la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los pacientes con alteración de la función cardiovascular.
 - f. Estos fármacos causan una excitación paradójica.
 - g. Las **benzodiacepinas aumentan la depresión del SNC cuando se toman en combinación con otros fármacos que lo deprimen**; p. ej., con el alcohol.
 - h. Los fármacos y el jugo de toronja, que inhiben a la CYP3A4, prolongan la duración de acción de las benzodiacepinas.
6. **Tolerancia, abuso y dependencia**
- a. Ocurre tolerancia de las acciones sedantes, hipnóticas y convulsivas de las benzodiacepinas, pero en apariencia es menor en cuanto a su acción ansiolítica. Se presenta **tolerancia cruzada** con otros agentes sedantes-hipnóticos, incluidos **alcohol** y **barbitúricos**.
 - b. El potencial de abuso de las benzodiacepinas es bajo en comparación con las de otras clases de fármacos-sedantes-hipnóticos, excepto cuando hay antecedentes de abuso de sustancias.
 - c. Los signos de abstinencia después del uso prolongado de las benzodiacepinas pueden incluir ansiedad grave, insomnio y también trastornos GI, cefalea y temblor. Se han reportado también trastornos de la percepción, delirio y convulsiones.
 - d. Ocurre el síndrome de abstinencia muy intenso después de la discontinuación súbita de las benzodiacepinas de acción más breve.
 - e. Los efectos asociados con la abstinencia pueden reducirse al mínimo con la disminución gradual de la dosis o la sustitución de las benzodiacepinas de acción prolongada, como el diazepam.

B. Flumazenil

1. El flumazenil es un **antagonista competitivo** de los receptores de benzodiacepinas.
2. Se usa para prevenir o revertir los efectos de las sobredosis de benzodiacepinas sobre el SNC o para asegurar la recuperación de sus efectos cuando usadas en procedimientos de anestesia y diagnósticos; puede precipitar el síndrome de abstinencia. Su duración de acción breve a menudo requiere dosis múltiples.

C. Zolpiden, zaleplon y eszopiclona

1. Zolpiden, zaleplon y eszopiclona se usan de manera amplia para el **tratamiento a corto plazo del insomnio**. Debido a su liposolubilidad relativamente alta, tienen un inicio rápido de acción. Su duración de acción varía entre 1 hora (zolpiden) y 6 (eszopiclona). El zolpiden presenta metabolismo hepático: su semivida puede disminuir o aumentar por la presencia de otros fármacos que, respectivamente, inducen al sistema CYP450 o inhiben a las isoenzimas CYP3A4. Las dosis de estos fármacos deberían disminuirse en el adulto mayor y en los pacientes con alteración hepática.
2. Estos fármacos, que actúan sobre el subtipo BZ1 de receptor de benzodiacepinas, para disminuir la

conductancia del cloro, tienen un mecanismo de acción similar, pero en forma estructural no se relacionan con las benzodiacepinas.

3. Estos fármacos tienen solo una **débil actividad de relajación muscular o anticonvulsiva, con un potencial disminuido de tolerancia, abuso, dependencia física o insomnio de rebote en comparación con las benzodiacepinas.**
4. Sus acciones son bloqueadas o revertidas por flumazenil.
5. Sus efectos adversos incluyen una sedación diurna leve, cefalea y malestar GI. La eszopiclona también produce boca seca, algo de sedación y un sabor desagradable.

D. Buspirona

1. La buspirona es un **agonista parcial no benzodiacepínico** de los receptores de serotonina (5-HT_{1A}) que alivia de manera selectiva la ansiedad sin la tendencia a la sedación, hipnosis, depresión general del SNC o abuso de fármacos de las benzodiacepinas (ver figura 5-1). No tiene otras actividades similares a las de las benzodiacepinas.
2. Debido a que se puede requerir una semana o más de administración de la buspirona para alcanzar sus efectos terapéuticos, **se usa principalmente para tratar el trastorno de ansiedad generalizado.**
3. La buspirona puede causar **nerviosismo, inquietud, disforia, taquicardia o malestar GI.** Produce miosis.

E. Ramelteon. Se prescribe a los pacientes con dificultad para dormirse. Es un agonista selectivo de los **receptores MT1 y MT2 de la melatonina** que participan en la promoción del sueño y mantienen un ritmo circadiano normal. Los efectos adversos del ramelteon incluyen mareo y fatiga.

F. Otros sedantes-hipnóticos. Los barbitúricos, el hidrato de cloral y el meprobamato han sido sustituidos en gran parte por las benzodiacepinas, los nuevos agentes sedantes-hipnóticos no benzodiacepínicos y los ISRS, para el tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño.

1. **Barbitúricos** (tabla 5-2); ver también VII C y X C3).
 - a. **El fenobarbital se usa como anticonvulsivo. El tiopental se utiliza como anestésico general IV.**
 - b. Los barbitúricos **interactúan con un sitio de unión del complejo de canal de cloro receptor de GABA_A**, separado del sitio de unión de las benzodiacepinas. A dosis bajas, **los barbitúricos prolongan alostéricamente la apertura de los canales de cloro inducida por GABA** y la neurotransmisión inhibitoria del GABA; a dosis más alta estos fármacos tienen actividad mimética del GABA (abren los canales de cloro al margen del GABA).
 - c. **Se redistribuyen de los tejidos altamente vascularizados (p. ej., cerebro) a los menos vascularizados (p. ej., músculo y grasa) lo que explica la breve duración del barbitúrico altamente liposoluble, tiopental.**
 - d. El uso del fenobarbital es limitado por sus fuertes efectos sedantes, rápida tolerancia, interacciones farmacológicas, potencial de abuso y **letalidad de la sobredosis, por una depresión respiratoria** e hipoxia cerebral relacionadas con la dosis; este efecto es resultado del abuso o del intento de suicidio. El tratamiento incluye ventilación, lavado gástrico, hemodiálisis, diuréticos osmóticos y, debido a que se trata de un ácido orgánico débil, la alcalinización de la orina promueve su eliminación.
 - e. Con el uso prolongado, el **fenobarbital puede inducir la síntesis de enzimas microsómicas hepáticas** y aumentar su propio metabolismo, así como el de numerosos fármacos.
 - f. El **fenobarbital puede aumentar la síntesis de porfirinas** por inducción de la sintetasa hepática de ácido δ aminolevulínico. **Puede precipitar los síntomas de porfiria intermitente aguda.**
 - g. Las enfermedades hepáticas y renales pueden prolongar la acción de los barbitúricos.
 - h. El fenobarbital (y el pentobarbital) se usan ocasionalmente para tratar la dependencia física relacionada con el uso a largo plazo de los fármacos sedantes-hipnóticos.

t a b l a 5-2 Clasificación e indicaciones de los barbitúricos

Fármacos y clasificación	Indicaciones
De acción ultrabreve Tiopental Methohexital Tiamilal	Anestesia general intravenosa
De acción intermedia Amobarbital Pentobarbital Secobarbital	Medicamento preanestésico y de anestesia regional; sedación e hipnosis (sustituido en gran parte por las benzodiacepinas)
De acción prolongada Fenobarbital Mefobarbital	Trastornos convulsivos; síndrome de abstinencia de sedantes-hipnóticos

II. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS (NEUROLÉPTICOS)

A. Clasificación

- Los fármacos antipsicóticos se pueden clasificar como **típicos** o **atípicos**.
- Los **fármacos antipsicóticos típicos** a menudo se clasifican de acuerdo con su potencia (alta o baja, por su dosis en miligramos) por vía oral.
 - Los fármacos de **alta potencia** (**fenotiacinas piperacínicas**, p. ej., **flufenacina**, y **haloperidol**) tienen mayor probabilidad de causar reacciones extrapiramidales.
 - Los fármacos de **baja potencia** (**fenotiacinas alifáticas**, p. ej., **triflupromacina**; **fenotiacinas piperidínicas**, p. ej., **tioridacina**) tienen menor probabilidad de causar reacciones extrapiramidales agudas y más de producir sedación e hipotensión postural.
- Los **agentes antipsicóticos atípicos** (p. ej., **risperidona**, **olanzapina**) han sustituido en general a los fármacos típicos para el tratamiento inicial de la primera crisis en los pacientes. La **clozapina** se reserva para el tratamiento de los pacientes resistentes.
- Otros **fármacos antipsicóticos heterocíclicos**, como **loxapina** y **molindona**, con potencia intermedia, no tienen ventaja clara sobre otros fármacos típicos.

B. Acción terapéutica

- La acción terapéutica de los **fármacos antipsicóticos típicos** no es precisa, pero se correlaciona de la mejor forma con una **actividad antagonista en los receptores postsinápticos D₂ de dopamina (DA)** en las áreas mesolímbica y mesocortical del SNC donde la DA por lo general inhibe la actividad de la adelinato ciclase.
- La acción terapéutica de los **fármacos antipsicóticos atípicos** no está bien definida, pero también se correlaciona con la **actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A}**.

C. Propiedades farmacológicas

- La mayor parte de los fármacos antipsicóticos son altamente lipofílicos y presentan semividas prolongadas (10 a 20 h). Muestran poca correlación entre las concentraciones plasmáticas y su acción terapéutica. Las concentraciones plasmáticas se vigilan principalmente para vigilar la adherencia terapéutica y evitar la toxicidad.
- La esterificación de la flufenazina y el haloperidol (a sus formas decanoato) producen sustancias de depósito de acción prolongada (2 a 3 semanas de duración) que permiten establecer la adherencia terapéutica. **Las esterasas plasmáticas** convierten el compuesto original en el fármaco activo.

D. Usos terapéuticos

- Esquizofrenia**
 - Los fármacos antipsicóticos producen una **acción tranquilizante inmediata**. Sin embargo, sus efectos antipsicóticos, por lo general, requieren más tiempo para presentarse (una semana o más). Los

fármacos antipsicóticos atípicos, en particular la clozapina, tienen un efecto al parecer mayor sobre los síntomas negativos que los agentes típicos.

b. Estos fármacos **controlan** las crisis de psicosis aguda y retrasan las recaídas subsiguientes

2. Otros usos terapéuticos seleccionados

a. Fase maniaca del trastorno bipolar

b. Trastornos esquizoafectivos

c. Trastornos psicóticos atípicos

d. Depresión con manifestaciones psicóticas

e. Síndrome de Tourette (haloperidol, pimozida o risperidona)

f. Náusea intensa o vómito relacionados con, p.ej., radioterapia y quimioterapia del cáncer, así como náusea y vómito posoperatorios. Con excepción de la tioridacina, los agentes antipsicóticos típicos tienen fuerte actividad antiemética, por lo que el receptor D₂ de DA en la zona de desencadenamiento de quimiorreceptores (CTZ) del bulbo raquídeo. Las más frecuentemente usadas son las fenotiacinas, procloperacina y prometacina.

E. Efectos adversos y contraindicaciones. La selección de un agente antipsicótico específico para uso terapéutico a menudo se basa en sus efectos secundarios asociados, más que en su eficacia terapéutica.

t a b l a 5-3 Potencia y efectos adversos seleccionados de los fármacos antipsicóticos convencionales representativos				
Fármacos	Dosis oral (mg)	Efectos extrapiramidales ^a	Efectos autonómicos	Sedación
Fármacos prototipo				
Fenotiacinas alifáticas				
Clorpromacina	100	++	+++	+++
Trifluorpromacina	50	++	+++	+++
Fenotiacinas piperidínicas				
Tioridacina ^b	100	+	+++	+++
Mesoridacina	50	+	+++	+++
Fenotiacinas piperacínicas				
Trifluoperacina	10	+++	++	++
Flufenacina ^c	5	+++	++	++
Butirofenonas				
Haloperidol	2	+++	+	
Otros fármacos relacionados				
Molindona	20–200	+++	++	++
Ioxapina	20–250	+++	++	++

^aCon excepción de la discinesia tardía.

^cCardiotoxicidad.

^eSu esterificación (enantato o decanoato) da origen a la forma de depósito.

Los efectos adversos de los agentes antipsicóticos se deben a las acciones antagonistas de los receptores D₂ de DA y H₁ de histamina (y posiblemente los receptores de serotonina) en el SNC, y las correspondientes en los colinorreceptores muscarínicos y los adrenorreceptores α en la periferia.

1. SNC

a. **Síndromes extrapiramidales** (ver tablas 5-3 y 5-4)

- (1) Sus efectos adversos tienen relación con el **bloqueo del receptor** de DA en los ganglios basales (y en otros sitios de SNC) que lleva a un desequilibrio en las acciones de DA y acetilcolina (ACh) en la vía nigroestriatal.
- (2) Estos efectos son la principal causa de **falla en la adherencia terapéutica**.
- (3) Los efectos extrapiramidales **tienen máxima probabilidad de ocurrir con los antipsicóticos típicos de alta potencia**, que tienen alta afinidad por los receptores D₂ postsinápticos de DA en los ganglios basales. Tienen menor probabilidad de presentarse con los fármacos antipsicóticos típicos de baja potencia, como **tioridacina** y, con excepción de la **risperidona**, también tienen poca probabilidad de ocurrir con los fármacos antipsicóticos, **clozapina** y **olanzapina**.

(4) Estos efectos pueden remitir de manera espontánea.

t a b l a 5-4		Efectos adversos seleccionados de los fármacos antipsicóticos atípicos			
Fármacos atípicos	Efectos extrapiramidales ^a	Actividad hipotensora	Sedación	Aumento de peso	Aumento de la prolactina
Aripiprazol	+/-	+	+/-	+/-	+/-
Clozapina ^b	+/-	++	+	+++	+/-
Olanzapina	+/-	+	++	+++	+/-
Quetiapina	+/-	++	++	++	+/-
Risperidona ^c	++	+	+	+	++
Zipracidona ^d	+/-	+/-	+	+/-	+/-

^aExcluyendo la discinesia tardía.

^bAgranulocitosis.

^cPocos efectos extrapiramidales a dosis bajas.

^dProlongación del intervalo de QTc.

(5) Los síndromes extrapiramidales incluyen los siguientes:

- Distonía aguda** (que a menudo aparece durante la primera semana del tratamiento). La distonía aguda se puede controlar con fármacos antimuscarínicos de acción central, como **benztropina** y **biperiden**, así como el antihistamínico, **difenhidramina**, que tiene actividad anticolinérgica central, y por disminución de la dosis del fármaco antipsicótico que, no obstante, puede aumentar los síntomas psicóticos.
- Acatisia** (puede presentarse tan pronto como en las primeras 2 semanas de tratamiento, o de manera tardía, hasta los 60 días). La acatisia se puede controlar con fármacos con actividad antimuscarínica y con el antagonista de receptores β , **propranolol**.
- Síndrome similar al de Parkinson** (puede aparecer desde los 5 días hasta después de algunas semanas durante el tratamiento). El síndrome similar al del Parkinson se puede controlar con fármacos antimuscarínicos (p. ej., **benztropina**, **biperiden**) o por disminución de la dosis del fármaco antipsicótico.

b. **Discinesia tardía** (por lo general ocurre después de meses a años de exposición al fármaco).

- La discinesia tardía es mucho más probable con agentes antipsicóticos típicos que con los atípicos. No se presenta con la **clozapina**.
- Puede ser producto de una hipersensibilidad en desarrollo de los receptores de DA postsinápticos del SNC, tal vez en los ganglios basales, y da como resultado disminución relativa en la actividad colinérgica.
- La discinesia tardía **a menudo es irreversible**.
- La discinesia tardía tiene una incidencia calculada de 10 a 20%, con mayor probabilidad de ocurrir en adultos mayores o en pacientes institucionalizados que reciben tratamiento a largo plazo con dosis altas.
- El único tratamiento eficaz de la discinesia tardía inducida por fármacos antipsicóticos es la suspensión del tratamiento farmacológico.

c. **Síndrome neuroléptico maligno**

- El síndrome neuroléptico maligno tiene más probabilidad de presentarse en los pacientes sensibles a los efectos extrapiramidales de los agentes antipsicóticos típicos de alta potencia.
- Este síndrome se caracteriza por inestabilidad autonómica, rigidez muscular, diaforesis, hipertermia intensa y mioglobinemia.
- Este trastorno ocurre, a menudo de manera explosiva, en 1% de los pacientes no tratados; se **relaciona con una tasa de mortalidad de 20%**.
- Este trastorno se trata con la suspensión del tratamiento e inicio de medidas de sostén, que incluyen el uso de **bromocriptina** para contrarrestar el bloqueo del receptor de DA y de relajantes musculares como el **diazepam** y tal vez el **dantroleno**, para disminuir la rigidez muscular.

- d. **Sedación** (ver tablas 5-3 y 5-4).
 - (1) Los efectos de sedación, **más probables con los agentes antipsicóticos de baja potencia** y los atípicos, se deben a un bloqueo central del receptor H_1 de histamina.
 - (2) Estos efectos pueden ser leves a graves. Los adultos mayores están en mayor riesgo.
 - (3) **Los efectos** pueden ser temporales.
 - e. **Estado de confusión con alteración de la memoria.** Este efecto ocurre con los agentes anti psicóticos que tienen actividad antimuscarínica pronunciada.
 - f. **Convulsiones**
 - (1) Las convulsiones son en especial más frecuentes con **clorpromacina y clozapina**.
 - (2) Este efecto se debe a una disminución del umbral de las convulsiones; los fármacos antipsicóticos pueden precipitar o desenmascarar la epilepsia.
2. **Sistema nervioso autónomo** (ver tablas 5-3 y 5-4)
- a. **Bloqueo del receptor adrenérgico α**
 - (1) El bloqueo de receptores adrenérgicos α , **con mayor probabilidad de presentarse con los agentes antipsicóticos atípicos y los típicos de baja potencia**, produce **hipotensión ortostática** y posiblemente un síncope, como resultado de la vasodilatación periférica; es factible que contribuya también la depresión central del centro vasomotor. Este efecto puede ser grave y causar taquicardia refleja. Los adultos mayores y aquellos con cardiopatía tienen mayor riesgo. Es posible que el efecto sea temporal.
 - (2) Este bloqueo también produce **impotencia e inhibición de la eyaculación**.
 - b. **Bloqueo de colinorreceptores muscarínicos**
 - (1) El bloqueo de los colinorreceptores muscarínicos, más frecuente con los agentes antipsicóticos de baja potencia típicos y con el agente atípico clozapina, produce un efecto similar al de la atropina, con el resultado de boca seca y visión borrosa.
 - (2) También es posible que este bloqueo produzca estreñimiento, taquicardia y disuria, que lleva a la retención de la orina. El efecto puede ser temporal.
 - (3) El bloqueo de colinorreceptores muscarínicos más raras ocasiones produce íleo paralítico e infecciones graves de la vejiga.
 - (4) Los adultos mayores tienen mayor riesgo.
3. **Los trastornos metabólicos y endocrinos**, posiblemente con la mayor parte de los agentes antipsicóticos típicos y con el atípico **risperidona**, se deben a la actividad antagonista de D_2 DA en la hipófisis, con el resultado de una **hiperprolactinemia** (ver tabla 5-4).
- a. Estos trastornos incluyen en las **mujeres galactorrea espontánea o inducida, pérdida de la libido y retraso de la menstruación y ovulación, o amenorrea**.
 - b. En los **hombres** estos trastornos incluyen ginecomastia e impotencia.
 - c. El aumento de peso ocurre con el uso de casi todos los agentes antipsicóticos típicos y los atípicos, **clozapina y olanzapina** (ver tabla 5-4). Se observan **hiperglucemia y dislipidemia** con los agentes atípicos. Estos fármacos pueden exacerbar o precipitar **diabetes mellitus o hiperlipidemia**.
4. **Otros efectos adversos**
- a. **Síndrome similar al de abstinencia**
 - (1) Este síndrome se caracteriza por **náusea, vómito, insomnio y cefalea** en 30% de los pacientes, en especial aquellos que reciben fármacos antipsicóticos de baja potencia.
 - (2) Estos síntomas pueden persistir hasta por 2 semanas.
 - (3) Los síntomas pueden disminuirse al mínimo con un decremento gradual de la dosis del fármaco.
 - b. **Arritmias cardiacas**
 - (1) Se presentan arritmias cardiacas por un efecto similar al de la quinidina, donde hay actividad anestésica local, con mayor probabilidad de bloqueo cardiaco.
 - (2) Las arritmias cardiacas son más probables con **tioridacina y ziprasidona**, que pueden prolongar el intervalo Q - T y llevar a un bloqueo de la conducción y la muerte súbita.

c. Las **discrasias sanguíneas** son raras, excepto en el caso de la **clozapina**, que puede inducir agranulocitosis en hasta 3% de los pacientes y, por lo tanto, se usa sólo cuando otros grupos de fármacos muestran ineficacia.

d. La **ictericia colestática**, es causada principalmente por la **clorpromacina**.

e. **Fotosensibilidad.**

(1) El efecto es específico de la **clorpromacina**, incluye dermatitis (5%), exantema, quemaduras solares y pigmentación, y puede ser reversible.

(2) Clorpromacina y **tioridacina** a dosis altas pueden también producir retinitis pigmentosa.

F. Sobredosis. Raras veces es fatal con los antipsicóticos, excepto cuando causada por tioridacina o mesoridacina (y posiblemente ziprasidona), que pueden causar mareo, agitación, arritmias ventriculares, bloqueo cardíaco o muerte súbita.

G. Interacciones farmacológicas

1. Los antipsicóticos tienen efectos sedantes potenciales en presencia de **depresores del SNC** (p. ej., sedantes-hipnóticos, opioides, antihistamínicos).

2. Algunos fármacos antipsicóticos producen efectos anticolinérgicos aditivos cuando se usan junto con los antidepresivos tricíclicos, los fármacos antiparkinsonianos y otros con actividad anticolinérgica.

III. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

A. Clasificación (tabla 5-5). Los fármacos antidepresivos se clasifican en 5 grupos: 1) **inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)**; 2) **no selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (SNRI)** y los antidepresivos tricíclicos (ATC); 3) **antagonistas del receptor de serotonina 5-HT₂**; 4) **antidepresivos heterocíclicos atípicos**; y 5) **inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)**

Fármacos y su clasificación	Inhibición de la recaptura de norepinefrina	Inhibición de la recaptura de serotonina
Antidepresivos tricíclicos		
Aminas terciarias		
Amitriptilina	++	+++
Imipramina	++	+++
Trimipramina	+	0
Doxepina	+	++
Clomipramina	+++	+++
Aminas secundarias		
Desipramina	+++	0
Notriptilina	++	+++
Protriptilina	+++	0
Dibenzoxacepina		
Amoxapina ^a	++	+
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina		
Fluoxetina	0/+	+++
Paroxetina	0	+++
Sertralina	0	+++
Citalopram	0	+++
Escitalopram	0	+++
Fluvoxamina	0	+++
Otros antidepresivos		
Trazodona ^b	0	++
Maprotilina	+++	0
Bupropión	0/+	0/+
Venlafaxina	++	+++
Nefazodona ^b	0	0/+
Mirtazapina ^c	0	0
Duloxetina	+++	+++

^a Tiene actividad antagonista del receptor de dopamina.

^b Tiene actividad antagonista del receptor de serotonina 5-HT₁ en receptores presinápticos.

^c Tiene actividad antagonista del receptor de serotonina 5-HT₂ y el receptor adrenérgico α₂.

B. Mecanismo de acción (ver tabla 5-5.)

1. Los **ISRS (fluoxetina, serralina, paroxetina, citalopram, escitalopram)** son inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Inhiben alostéricamente al transportador de serotonina neuronal presináptico (SERT) para potenciar la acción de la serotonina.
2. **SNRI y ATC**
 - a. Los **SNRI** más recientes de esta clase (**venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán**). Los **ATC** (p. ej., **amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina**), en comparación con ISRS y SNRI, se consideran ahora fármacos de segunda línea para el tratamiento de la depresión.
 - b. Estos fármacos inhiben al SERT y al transportador de norepinefrina (TNE), de manera respectiva, para potenciar la acción de la serotonina y la norepinefrina. Sin embargo, los fármacos individuales varían en forma considerable en cuanto a su inhibición de SERT y TNE.
 - c. Los SNRI tienen menor probabilidad de bloquear los receptores adrenérgicos α o de tener acciones anticolinérgicas o antihistamínicas y, por lo tanto, causan menos efectos adversos que los ATC.
3. Los **antagonistas del receptor de serotonina (5HT₂) (trazodona, nefazodona)** bloquean principalmente al receptor 5HT₂ de la serotonina. La trazodona es también un antagonista del receptor H₁ de la histamina.
4. **Antidepresivos heterocíclicos atípicos**
 - a. **Maprotilina** y **amoxapina** inhiben al TNE y **tienen propiedades anticolinérgicas**. La **amoxapina** también inhibe a los receptores D₂ de DA postsinápticos.

- b. La **mirtazapina** inhibe los receptores de 5-HT₂, autorreceptores α_2 , y H₁ de histamina.
 - c. **Bupropión** no se conoce bien su mecanismo de acción.
5. IMAO (fenelcina, tranilcipromina)
- a. Los IMAO **inhiben la actividad de las enzimas MAO-A y MAO-B** de manera rápida, no selectiva e irreversible. A la inhibición de MAO-A que degrada preferentemente norepinefrina, epinefrina y serotonina, se atribuye la eficacia terapéutica de la fenelzina y la tranilcipromina como antidepresivos.
 - b. La inhibición de la MAO continúa durante hasta 2 o 3 semanas después de la eliminación del fármaco del cuerpo.
6. Eficacia terapéutica
- a. Todos los fármacos antidepresivos tienen eficacia terapéutica similar aunque pacientes individuales pueden responder mejor a un fármaco que a otro. La selección se basa a menudo en los efectos adversos relacionados.
 - b. Aunque los efectos iniciales de los antidepresivos sobre la transmisión de monoaminas ocurre pronto su **efecto terapéutico se presenta sólo después de varias semanas de administración** y tiene relación más estrecha con cambios adaptativos en los receptores neuronales y la actividad de segundos mensajeros. La desensibilización adaptativa de los autorreceptores presinápticos de norepinefrina y serotonina pueden también ser factores.
 - c. Los cambios adaptativos en los factores neurotróficos como **el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDK)** parecen contribuir a la respuesta antidepresiva.

C. Usos terapéuticos

1. **Trastorno depresivo mayor**
 - a. Estos fármacos son eficaces en 70% de los pacientes.
 - b. Se prefieren ISRS y SNRI respecto de ATC por su toxicidad más limitada.
 - c. Los IMAO se usan rara vez por lo general sólo cuando otros antidepresivos han resultado ineficaces o para el tratamiento de la depresión atípica.
2. **Trastorno afectivo bipolar.** La fase depresiva del trastorno afectivo bipolar a menudo se trata con antidepresivos administrados en combinación con litio u otros fármacos usados para controlar la manía.
3. **Trastornos de ansiedad** (ISRS y SNRI, producen su respuesta terapéutica después de semanas de tratamiento).
 - a. **Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y trastorno de pánico (TP).**
 - b. **Trastorno obsesivo compulsivo (TOC).** Clomipramina y fluvoxamina tienen aprobación de la FDA sólo para el tratamiento de la TOC.
 - c. **Fobia social (FS), trastorno de ansiedad situacional y trastorno de estrés postraumático (TPEP).**
4. **Trastornos de dolor crónico**
 - a. A menudo se usan ATC y SNRI para trastornos asociados con dolor neuropático y otros de dolor crónico.
 - b. Estos fármacos pueden actuar directamente sobre las vías del dolor, pero se desconoce su mecanismo de acción.
5. **Otras indicaciones**
 - a. Bulimia.
 - b. Trastorno disfórico premenstrual (fluoxetina, sertralina).
 - c. Abandono del tabaquismo (bupropión).
 - d. **Enuresis.** Se usan ATC como **imipramina** y con más frecuencia para suprimir la enuresis en niños (mayores de 6 años) y adultos.

D. ISRS

1. **Propiedades farmacológicas.** La fluoxetina tiene la semivida más prolongada de todos los ISRS debido a su metabolismo hasta un agente activo de acción prolongada, **norfluoxetina**.
2. **Efectos adversos** (ver tabla 5-6). En conjunto, los ISRS producen menos efectos adversos graves que los ATC, incluyendo poca sedación, hipotensión postural, actividad anticolinérgica y toxicidad

cardiovascular.

a. **Cefalea** que en general es temporal.

b. **Disfunción sexual** en hasta 40% de los pacientes, que es la principal causa de falla en la adherencia terapéutica.

t a b l a 5-6 Relación entre el bloqueo de los receptores de neurotransmisores y los efectos adversos inducidos por los antidepresivos

Subtipo de receptores	Efectos adversos
H ₁ de histamina	Sedación Aumento de peso Hipotensión Potenciación de depresores del SNC
Muscarínicos	Boca seca Visión borrosa Retención urinaria Estreñimiento Disfunción de la memoria Taquicardia
Receptores adrenérgicos α_1	Hipotensión postural Taquicardia refleja
Receptores adrenérgicos α_2	Bloqueo de los efectos antihipertensivos de la clonidina, α metildopa
Receptores 5-HT ₂ de serotonina	Disfunción eyaculatoria

Reimpresa y adaptada con autorización de Charney DS, et al. Treatment of depression. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995:578. (Adaptada de Richelson, EJ: Side effects of old and new generation antidepressants: a pharmacologic framework. *Clin Psychiatry* 1991; 9:13–19.)

c. **Irritación gástrica**, en general transitoria, que incluye náusea y pirosis.

d. **Disminución de peso**, al inicio, seguida en algunos pacientes por aumento de peso (paroxetina).

e. **Estimulación** que es leve y a menudo transitoria y se puede experimentar como disforia, caracterizada por agitación, ansiedad, aumento de la actividad motora, insomnio, temblor y excitación.

f. **Apatía** (afección aplanada) que ocurre en algunos pacientes.

g. **Síndrome de rebote/por suspensión abrupta (paroxetina, sertralina)**. Son efectos comunes los síntomas similares a los de influenza (mareo, náusea, cefalea y fatiga) y el rebote colinérgico. Los efectos pueden persistir hasta 2 meses. El retiro gradual disminuye al mínimo los efectos.

3. **Sobredosis y toxicidad**. Las convulsiones se presentan sólo por sobredosis de ISRS, por lo que, los ISRS son más seguros en comparación con otros antidepresivos, los que contribuye a su relativa popularidad. Sin embargo, los ISRS (y todos los demás antidepresivos) pueden aumentar las ideas suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes; por lo que tienen etiqueta de **advertencia de alto riesgo**.

4. Interacciones farmacológicas

a. **Fluoxetina** y **paroxetina** inhiben a las enzimas microsómicas hepáticas (CYP2D6) y, por lo tanto, potencian las acciones de cualquier fármaco metabolizado por el CYP2D6.

b. Los ISRS tienen una interacción rara y potencialmente fatal con otros fármacos que aumentan la actividad de la serotonina y causan “**el síndrome serotoninérgico**”, que incluye temblor, hipertermia, rigidez muscular y colapso cardiovascular.

E. SNRI (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán)

1. El metabolismo de la **duloxetina** se afecta en forma significativa por la disfunción hepática.

2. Efectos adversos

a. Los efectos adversos, incluidos los de rebote/por suspensión abrupta, son similares a los de los ISRS.

b. Son efectos noradrenérgicos relacionados al aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, el insomnio y la ansiedad.

c. La **duloxetina** rara vez se asocia con hepatotoxicidad.

F. ATC

1. Propiedades farmacológicas

- a. Los ATC en general son liposolubles y tienen semividas relativamente prolongadas.
 - b. La monodesmetilación de las aminas terciarias, **imipramina** y **amitriptilina**, origina los metabolitos activos, aminas secundarias, **desipramina** y **nortriptilina**, de manera respectiva.
 - c. Las cifras plasmáticas se usan en particular para vigilar la adherencia terapéutica y la toxicidad.
2. **Efectos adversos** (tabla 5-6). Los efectos adversos de los ATC a menudo se señalan por su actividad antagonista en los adrenorreceptores α , colinorreceptores muscarínicos, receptores H_1 de histamina y otros.
- a. **SNC**
 - (1) La **sedación** es frecuente y tal vez se debe a la actividad antagonista en receptores H_1 de histamina del SNC.
 - (2) La **confusión y la disfunción de la memoria** son efectos anticolinérgicos centrales más frecuentes en el adulto mayor.
 - (3) En ocasiones ocurre **manía** en pacientes con un trastorno afectivo bipolar subyacente.
 - (4) **Agitación y psicosis** pueden empeorar en los pacientes psicóticos.
 - (5) Ocurre **temblor** en 10% de los pacientes y se trata con **propranolol**.
 - (6) Se presentan **convulsiones** en forma ocasional por una disminución del umbral convulsivo; son más frecuentes con aminas terciarias.
 - (7) Los **trastornos de movimiento** en ocasiones son producto de la **amoxapina**; efectos debidos a una actividad antagonista del receptor de DA.
 - b. **Sistema cardiovascular**
 - (1) **Hipotensión postural**, que puede ser grave temporal, probablemente debida a bloqueo de suprarrenorreceptores α_1 periféricos; puede causar taquicardia refleja.
 - (2) Taquicardia, defectos de conducción y arritmias.
 - (a) Estos efectos son comunes en especial con sobredosis, en particular con **imipramina**.
 - (b) Los pacientes con bloqueo cardiaco previo o gasto cardiaco compensado están en riesgo.
 - c. **Sistema nervioso autónomo**
 - (1) Los efectos en el sistema nervioso autónomo reflejan la **actividad antagonista de colinorreceptores muscarínicos** muy frecuentes de los ATC. Los efectos pueden ser temporales.
 - (2) Los ATC por lo general producen boca seca, visión borrosa, disuria y estreñimiento.
 - (3) Los ATC rara vez pueden precipitar glaucoma de ángulo estrecho o íleo paralítico o causar retención urinaria.
 - (4) Estos efectos son más comunes en el adulto mayor.
 - d. **Efectos de rebote/adherencia terapéutica** (ver ISRS)
 - e. **Otros efectos adversos**
 - (1) Los ATC a menudo producen **aumento de peso** que puede ser cuantioso.
 - (2) Los ATC pueden causar **disfunción sexual**.
 - (3) Los **ATC (y todos los demás antidepresivos)** pueden aumentar las **ideas suicidas** en niños, adolescentes y adultos jóvenes; **etiqueta de advertencia de alto riesgo**.
 - (4) Estos fármacos producen cambios hematológicos raros, pero graves, que incluyen anemia hemolítica y agranulocitosis.
 - (5) Los ATC rara vez causan reacciones alérgicas e ictericia obstructiva.
 - (6) La **atomoxetina** puede aumentar las ideas suicidas en niños y adolescentes.
3. **Sobredosis y toxicidad**. La sobredosis de ATC produce varios signos anticolinérgicos y antiadrenérgicos graves, depresión respiratoria, arritmias, choque, convulsiones, coma y la muerte. El tratamiento es de sostén e incluye bicarbonato de sodio para la toxicidad cardiaca, benzodiacepinas para las convulsiones y soluciones IV y norepinefrina para la hipotensión.
4. **Interacciones farmacológicas**
- a. Los ATC potencian los efectos depresores del SNC del **alcohol** y otros fármacos con actividad

similar.

- b. Los ATC potencian la actividad presora de la **norepinefrina**.
- c. Los ATC tienen efectos anticolinérgicos aditivos con **fármacos antiparkinsonianos, antipsicóticos** y otros con actividad anticolinérgica.
- d. Los ATC bloquean los receptores adrenérgicos α y así antagonizan la acción antihipertensiva de la **clonidina y α metildopa**.
- e. La interacción con **otros fármacos que aumentan la actividad de la serotonina** puede causar excitación, hiperpirexia y una crisis hipertensiva. Este “**síndrome serotoninérgico**” (ver III E 3 c) también puede presentarse con ATC que bloquean de manera más selectiva la recaptura de serotonina.

G. Antagonistas del receptor $5HT_2$ de serotonina

1. Trazodona y nefazodona

- a. Estos fármacos son **altamente sedantes**, en particular la trazodona; causan mareo y somnolencia e insomnio.
- b. Producen trastornos GI.
- c. Pueden causar **hipotensión postural** en el adulto mayor.
- d. Sus efectos sexuales son limitados, excepto que la trazodona puede causar **priapismo**.
- e. La nefazodona se ha relacionado con una **hepatotoxicidad** rara, que causa insuficiencia hepática y muerte.

H. Agentes antidepresivos heterocíclicos atípicos. Las propiedades farmacológicas de los antidepresivos heterocíclicos atípicos son similares a las de los ATC.

1. Mirtazapina, maprotilina, amoxapina y bupropión

- a. La **mirtazapina** produce aumento de peso notorio.
- b. La **maprotilina** es altamente sedante. El riesgo de **convulsiones** con la maprotilina puede ser de 4% con dosis terapéuticas altas. También, ocurre **cardiotoxicidad** con la sobredosis.
- c. La **amoxapina** causa **trastornos de movimiento** similares a los que son producto de los agentes antipsicóticos, incluyendo la discinesia tardía; efectos que se deben a actividad de antagonismo del receptor de DA. La sobredosis de amoxapina produce **convulsiones**.
- d. El bupropión no tiene actividad anticolinérgica o hipotensora significativa; causa poca disfunción sexual. Tiene más probabilidad que los ATC de causar **convulsiones**, en particular a dosis terapéuticas altas. El bupropión causa estimulación, insomnio y disminución de peso. El bupropión también se encuentra en el mercado como Ziban, un auxiliar de acción prolongada para el abandono del tabaquismo.

I. IMAO

1. Propiedades farmacológicas

- a. La **tranilcipromina** y la **fenelzina** se usan con poca frecuencia por su potencial de interacciones farmacológicas graves.
- b. La **fenciclidina** es inactivada por acetilación. Los acetiladores genéticamente lentos pueden mostrar efectos exagerados.

2. Los **efectos adversos** incluyen hipotensión postural, cefalea, boca seca, disfunción sexual (fenelzina), aumento de peso y trastornos del sueño.

3. **Sobredosis y toxicidad**. Ocasionalmente pueden observarse agitación, hipertermia, convulsiones, hipotensión o hipertensión.

4. **Interacciones farmacológicas**.

- a. Los IMAO pueden causar cefalea, náusea, arritmias cardíacas, crisis hipertensivas y, rara vez, **hemorragia subaracnoidea y evento vascular cerebral** en presencia de simpaticomiméticos de acción indirecta (p. ej., la **tiramina de ciertos alimentos**). Estos efectos se deben a la prevención del metabolismo de la tiramina en el sistema GI con el resultado de mayor actividad noradrenérgica.
- b. Pueden potenciar el efecto depresor de las dosis altas de aminas simpáticas de acción directa que también se encuentran en preparados de venta libre (OTC, *over the counter*).

- c. Los IMAO pueden causar un “**síndrome serotoninérgico**” en presencia de ISRS, ciertos ATC y opioides, como la meperidina, que puede ser fatal.

IV. LITIO Y ANTICONVULSIVOS UTILIZADOS PARA TRATAR EL TRASTORNO BIPOLAR

A. Mecanismo de acción (ver figura 1-1D)

1. Se desconoce el mecanismo de acción del litio, aunque puede tener relación directa con la **inhibición del recambio de fosfolípidos** (el litio inhibe a la monofosfatasa de inositol y así disminuye la concentración del inositol) y en consecuencia, la menor actividad de los segundos mensajeros, diacilglicerol y trifosfato 1, 4, 5, del inositol. Sus efectos sobre la proteína cinasa C y las alteraciones neuroplásticas subsiguientes pueden ser importantes para esta acción terapéutica.
2. Inhibe la actividad de la cinasa 3 de la sintetasa de glucógeno (GSK-3), con cambios en el metabolismo energético y la expresión genética. También se han comunicado efectos sobre la conducción nerviosa; sobre la secreción, síntesis y acción de las aminas biógenas; y sobre el metabolismo del calcio.

B. Propiedades farmacológicas

1. El inicio del efecto terapéutico toma de 2 a 3 semanas.
2. Se elimina casi por completo por el riñón; 80% se reabsorbe en el túbulo proximal renal.
3. Tiene bajo índice terapéutico; se deben vigilar continuamente sus concentraciones plasmáticas.

C. Usos terapéuticos

1. **Manía aguda o trastorno bipolar**
 - a. El litio normaliza el estado de ánimo en 70% de los pacientes. Los agentes antipsicóticos y las benzodiacepinas se pueden usar en las etapas iniciales de la enfermedad para controlar la agitación aguda.
 - b. Los anticonvulsivos **carbameceptina, ácido valproico y lamotrigina** fueron usados exitosamente y en la actualidad se utilizan en forma amplia, ya sea solos o como adyuvantes del tratamiento con litio; su inicio de acción es más rápido que el del litio. Se desconoce el mecanismo de acción de estos fármacos para esos trastornos (ver VII).
2. **Profilaxis del trastorno bipolar**, para el cual a menudo se administra litio con un ATC (puede precipitar manía).

D. Efectos adversos

1. Son frecuentes a dosis terapéuticas de 0.5 a 1.4 mmol/L o ligeramente mayores.
2. Incluyen **náusea, vómito, diarrea, temblor fino, polidipsia, edema y aumento de peso**.
3. Produce **polidipsia y poliuria**, que ocurren conforme el túbulo colector renal deja de responder a la hormona antidiurética (reversible). Rara vez se presenta disminución de la función renal con el tratamiento a largo plazo, similar a la diabetes insípida nefrótica.
4. La retención de sodio con **edema** es frecuente. También lo es el **aumento de peso**.
5. Los efectos adversos de litio también incluyen **crecimiento tiroideo benigno reversible** causado por disminución de la yodación de la tirosina y la síntesis de tiroxina. Rara vez el litio causa hipotiroidismo.
6. Está contraindicado durante el primer trimestre del embarazo por el posible riesgo de **anomalías congénitas fetales**. La depuración renal del litio aumenta durante el embarazo. No se recomienda durante la lactancia porque el litio se secreta en la leche materna con posible disfunción del neonato.
7. Está contraindicado en pacientes con el **síndrome del seno enfermo**, por aumento de la depresión del nodo sinusal.

E. Interacciones farmacológicas

1. Aumenta la pérdida de sodio por **dietas bajas en sal, diuréticos tiazídicos, furosemida, ácido etacrínico** o vómito o diarrea graves. Esta disminución del sodio causa una mayor reabsorción renal del litio y una **mayor probabilidad de toxicidad**.

2. La depuración renal de litio está disminuida y la posibilidad de toxicidad aumenta por el uso de AINE (p. ej., **indometacina y fenilbutazona**).

F. Toxicidad

1. **Por arriba de 2 mmol/L**, aparecen confusión (primer signo importante de toxicidad), mareo, vómito, ataxia, somnolencia y temblores intensos.
2. **Por arriba de 2.5 mmol/L**, ocurren movimientos clónicos de las extremidades, convulsiones, colapso circulatorio y coma.
3. El tratamiento incluye suspender la administración de litio, hemodiálisis y el uso de anticonvulsivos.

V. ANALGÉSICOS OPIOIDES Y ANTAGONISTAS DE OPIOIDES

A. Definiciones

1. Los **opioides** son fármacos con actividad similar a la de la morfina que producen analgesia (es decir, disminuyen el dolor) sin pérdida del estado de vigilia y pueden inducir tolerancia y dependencia física.
2. Los **opiáceos** son fármacos derivados del opio (p. ej., morfina, heroína), un exudado seco en polvo de la cápsula del fruto de la planta *Papaver somniferum* (amapola).
3. Las **opiopeptinas** (endorfina β , *met*-encefalina y *leu*-encefalina, las dinorfinas A y B y las neuroendorfinas α y β) son sustancias naturales del cuerpo que se derivan de diferentes precursores polipeptídicos y que tienen actividad similar a los opioides. Las opiopeptinas se localizan en zonas definidas del SNC y varios tejidos periféricos, que incluyen el sistema GI, el riñón y las vías biliares.

B. Mecanismo de acción

1. Los opioides, como la morfina, simulan los efectos de las opiopeptinas por interacción con uno o más receptores (μ , δ , κ). Cada receptor de opioide tiene **diferentes subtipos** (p. ej., μ_1 , μ_2).
 - a. Su interacción con los **receptores μ** contribuye a la analgesia suprarraquídea y raquídea, la depresión respiratoria, sedación, euforia, disminución del tránsito GI y dependencia física.
 - b. La interacción con **receptores δ** también contribuye a la analgesia suprarraquídea y raquídea.
 - c. El significado de su interacción con los **receptores κ** no se ha definido, pero puede contribuir a la analgesia y también a los efectos psicomiméticos de algunos opioides.
 - d. Endorfinas β , encefalinas y dinorfinas tienen su máxima afinidad por los receptores μ , δ y κ , de manera respectiva.
2. Los opioides producen **analgesia** y algunos de sus otros efectos por una o más de las siguientes actividades:
 - a. Activan a las proteínas G del subtipo G_i (ver figura 1-1C).
 - b. **Inhiben la actividad del adenilato ciclasa**, con el resultado de una disminución del AMPc intracelular y una menor fosforilación de proteínas.
 - c. Los opioides **incrementan la conductancia de los canales de potasio**, lo que hiperpolariza e inhibe la actividad de las células postsinápticas.
 - d. Los opioides **cierran los canales del calcio dependientes del voltaje** en las terminales nerviosas presinápticas la secreción de neurotransmisores (p. ej., de glutamato y de la sustancia P en la médula espinal).
 - e. **Elevan el umbral** del dolor por interrupción de la transmisión de sus impulsos por vías ascendentes (sustancia gelatinosa en el asta dorsal de la médula espinal, tálamo ventrocaudal) y activación de las vías inhibitorias descendentes (área gris periacueductal en el mesencéfalo, bulbo raquídeo ventral rostral) en el SNC.
 - f. También elevan el umbral del dolor por su acción sobre las neuronas sensoriales periféricas.
 - g. Los opioides **disminuyen la reactividad emocional ante el dolor** por acciones en las áreas límbicas del SNC. Disocian la percepción del dolor de la sensación. Hay variabilidad significativa entre los pacientes a este respecto.

C. Dependencia psicológica y adicción (uso compulsivo de fármacos)

1. La euforia y otras actividades placenteras producidas por los analgésicos opioides, en particular cuando se administran por vía intravenosa, pueden dar lugar a la aparición de dependencia psicológica con uso compulsivo del fármaco, que también se conoce como adicción. Este proceso puede reforzarse por el desarrollo de una dependencia física (ver más adelante).
2. Aunque la dependencia física no es rara cuando se usan opioides a largo plazo para fines terapéuticos, la adicción no.

D. Tolerancia y dependencia física

1. Tolerancia

- a. La tolerancia ocurre en forma gradual con la administración repetida; se necesita una dosis mayor del opioide para producir el mismo efecto inicial.
- b. La tolerancia se debe a un efecto neuronal directo de los opioides en el SNC.

t a b l a 5-7 Desarrollo relativo de tolerancia a las acciones de los opioides	
Sustancial	Mínima
Analgesia	Estreñimiento
Depresión respiratoria	Convulsiones
Euforia y disforia	Miosis
Sedación	Acción antagonista
Náusea y vómito	
Supresión de la tos	

- c. La tolerancia varía en grado (tabla 5-7).
 - d. Puede conferirse la tolerancia de un agonista de opioides a otros (tolerancia cruzada).
2. Ocurre **dependencia física** con aparición de tolerancia a los opioides.
 - a. **Abstinencia por privación**
 - (1) La abstinencia es un síndrome que ocurre con la suspensión abrupta de la administración de opioides.
 - (2) La abstinencia se caracteriza por una conducta de búsqueda del fármaco y signos físicos de hiperexcitabilidad autonómica que pueden incluir “piel de gallina” (“síndrome de abstinencia”), espasmos musculares (“abandono de un hábito”), hiperalgesia, lagrimeo, rinorrea, bostezos, sudoración, inquietud, pupilas dilatadas, anorexia, irritabilidad, temblor, diarrea y rubor.
 - (3) Los síntomas de abstinencia alcanzan su máximo en 48 a 72 horas.
 - (4) Este tipo de privación, en general, no pone en riesgo la vida, excepto en los recién nacidos e individuos dependientes con debilitamiento importante.
 - (5) Las manifestaciones de la abstinencia pueden revertirse por readministración del opioide.
 - b. **Abstinencia precipitada**
 - (1) Se induce abstinencia por la administración de un antagonista de opioides, como la naloxona.
 - (2) La abstinencia precipitada alcanza el máximo más rápido y de manera más explosiva que la abstinencia por privación y es más grave.
 3. **Mecanismo de la tolerancia de la morfina y la dependencia física.** Aunque sin definir, se ha mostrado que la activación persistente de receptores μ por la morfina causa **menor reciclado de receptores** y también el **desacoplamiento** con sus blancos farmacológicos.

E. Morfina: prototipo

1. Propiedades farmacológicas

- a. La morfina suele administrarse por vía parenteral, pero también puede usarse por vía oral o rectal.
- b. El ajuste de la dosis de morfina puede ser necesario en los pacientes con insuficiencia hepática.
- c. La morfina presenta metabolismo extenso de primer paso por conjugación con glucurónidos hasta el glucurónido 6, que posee actividad analgésica y el 3 glucurónido, que tiene actividad neuroexcitatoria, ambos que a concentraciones muy altas (p. ej., por insuficiencia renal), pueden ejercer acciones

farmacológicas.

2. Usos terapéuticos de la morfina y otros opioides (tabla 5-8)

a. Analgesia

- (1) Se usa morfina para obtener analgesia ante el dolor preoperatorio y posoperatorio intensos, así como el de las enfermedades terminales; se utiliza para tratar el dolor visceral ante traumatismos, quemaduras, cáncer, IM y cólicos renal o biliar. Se requieren dosis más altas para el dolor agudo intermitente.
- (2) Además de analgesia, la disminución de la ansiedad, sedación marcada por somnolencia, incapacidad o menor capacidad de concentración, pérdida de memoria reciente y euforia ocasional son efectos adicionales útiles de la morfina para enfrentar trastornos dolorosos como el IM y las enfermedades terminales.

t a b l a 5-8 Indicaciones de la morfina y otros opioides	
Indicación	Opioides usados
Analgesia	Morfina, hidromorfona
Disnea	Morfina
Diarrea	Difenoxilato, loperamida
Tos	Codeína, cuando no se controla con los supresores de la tos no opioides
Preanestesia	A menudo se usa fentanilo por su breve duración de acción (1-2 h)
Anestesia regional	Morfina, fentanilo
Cirugía cardiovascular	Fentanilo a dosis alta como anestésico principal debido a que produce mínima depresión cardíaca
Tratamiento de la dependencia y síndrome de abstinencia	Metadona en sustitución para el tratamiento de la dependencia de opioides; la clonidina, un agonista de receptores adrenérgicos α también se usa para la privación, debido a que suprime los componentes autonómicos

b. Diarrea

- (1) La mayor parte de los opioides tiene una fuerte acción antidiarréica; una extensión de su efecto farmacológico es el estreñimiento (ver más adelante).
- (2) La **codeína** es útil, pero se prefiere el uso de **difenoxilato** y la **loperamida**.
- (3) **No ocurre desarrollo significativo de tolerancia** en los seres humanos ante la acción antidiarréica de la morfina.

c. Edema pulmonar agudo

- (1) La morfina alivia la disnea relacionada con el edema pulmonar agudo secundario a la insuficiencia ventricular izquierda.
- (2) Este efecto puede deberse a 1) disminución de la resistencia periférica, con menor poscarga y disminución del tono venoso con una precarga disminuida; 2) disminución de la ansiedad del paciente, y/o 3) depresión del centro respiratorio y la respuesta del SNC al impulso hipóxico.

d. Infarto de miocardio (IM). La vasodilatación y la disminución subsiguiente de la precarga cardíaca son de beneficio terapéutico adicional cuando se usa morfina para el dolor del IM. La **pentazocina** y el **butorfanol** aumentan la precarga y están contraindicados en el tratamiento del IM.

e. Tos

- (1) Los opioides deprimen directo el centro de la tos en el bulbo raquídeo. La **codeína** puede usarse para la tos grave.
- (2) El efecto de los opioides es único porque se deprime el reflejo tusígeno por sus isómeros L y también por los D, como el muy usado antitusivo, **dextrometorfano** (los isómeros D carecen de acción analgésica).

f. Aplicaciones en la anestesia

- (1) **Como medicamentos preanestésicos** o complemento de los agentes anestésicos durante intervenciones quirúrgicas.
 - (a) Los opioides se usan por sus efectos analgésicos, sedantes y ansiolíticos.
 - (b) El **fentanilo** suele usarse por su corta duración de acción en comparación con la morfina.

(2) **Analgesia regional** (administración epidural o intratecal).

(a) Se usan **morfina y fentanilo** para alcanzar una analgesia duradera mediada por su acción sobre la medula espinal.

(b) Hay menor incidencia de efectos adversos, pero a menudo ocurren depresión respiratoria tardía, náusea, vómito y prurito.

(3) El **fentanilo** a dosis altas o **morfina**, se pueden usar como anestésicos primarios en la cirugía cardiovascular por su mínima acción de depresión cardíaca.

g. Dependencia física. Los opioides (**metadona, buprenorfina**) se pueden usar para mitigar el síndrome de abstinencia asociado con la privación de la dependencia física causada por otros opioides, como la heroína.

3. *Efectos adversos y contraindicaciones de la morfina y otros opioides*

a. Depresión respiratoria

(1) La depresión respiratoria con el uso de opioides se debe a inhibición directa del centro respiratorio en el tallo cerebral y a menor sensibilidad de dicho centro al CO₂ con menor impulso hipóxico; lleva a disminución de la frecuencia respiratoria, del volumen minuto y del intercambio de volumen de ventilación pulmonar.

(2) Los opioides están contraindicados ante un decremento previo de la reserva respiratoria (p. ej., enfisema) o exceso de secreciones respiratorias (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva).

(3) Estos fármacos están contraindicados en los pacientes con traumatismos cefálicos. Ocurre vasodilatación cerebral por el aumento de pCO₂ causado por la depresión respiratoria y es posible que dé lugar a mayor presión vascular cerebral que quizá lleve a depresión respiratoria exagerada y alteración de la función cerebral.

(4) Es necesario utilizar los opioides con precaución durante el embarazo, porque es factible que prolonguen el trabajo de parto y causen dependencia física a opioides en el feto.

(5) La sobredosis clínica o accidental de opioides con depresión respiratoria puede tratarse por ventilación artificial. Es posible utilizar antagonistas de opioides, como la naloxona o la naltrexona, para revertir la depresión respiratoria.

b. Estreñimiento

(1) Ocurre estreñimiento por aumento del tono GI con disminución de la motilidad coordinada, aumento del tono del esfínter anal y falla del reflejo defecatorio.

(2) Este efecto es mediado por acciones sobre el sistema nervioso del sistema nervioso entérico al, y en **inhibir la secreción de ACh**, y en el SNC.

(3) No hay tolerancia clínica significativa a este efecto.

c. Hipotensión postural

(1) Los opioides inhiben al centro vasomotor en el tronco del encéfalo, lo que causa vasodilatación periférica; también inhiben los reflejos barorreceptores compensatorios y aumentan la secreción de histamina.

(2) Los opioides deben usarse con precaución en pacientes en estado de choque o con disminución del volumen sanguíneo. Los adultos mayores son en particular susceptibles.

d. Náusea y vómito. Este efecto frecuente de los opioides es causado por estimulación directa de la zona desencadenante de los quimiorreceptores (CTZ) en el área postrema del bulbo raquídeo, que lleva a la activación del centro del vómito; también hay un componente vestibular directo.

e. La neumonía es resultado potencial de disminución del reflejo tusígeno cuando se usan opioides para obtener analgesia, en particular cuando está comprometida la respiración.

f. Actividad sedante con somnolencia, que pone a los pacientes ambulatorios en riesgo de accidentes. En ocasiones se presenta una disforia paradójica.

g. Dolor por espasmo biliar o de vías urinarias

(1) Este dolor se debe al aumento del tono del músculo liso en las vías biliares, el esfínter de Oddi, los uréteres y la vejiga.

- (2) Estos espasmos pueden causar un incremento paradójico del dolor cuando se usan opioides para controlar el dolor producido por el paso de cálculos biliares o renales, cuando la dosis es insuficiente para inducir analgesia en el SNC.

h. Retención urinaria.

- (1) Este efecto, más frecuente en el adulto mayor, se debe en especial a la disminución del flujo plasmático renal. Otros factores contribuyentes incluyen el aumento del tono, con disminución de la contractilidad coordinada de los uréteres y la vejiga, incremento del tono del esfínter uretral y falla del reflejo urinario.
- (2) Los opioides deben usarse con precaución en los pacientes con hipertrofia prostática o estenosis uretral.

i. Adicción o dependencia física. El control del dolor en el enfermo terminal debe hacerse con opioides independientemente del riesgo de adicción o dependencia física.

j. Miosis

- (1) La estimulación del núcleo de Edinger-Westphal del nervio motor ocular común por opioides produce pupilas “puntiformes”, incluso en la oscuridad. Este efecto es mediado por ACh y bloqueado por la atropina.
- (2) No se desarrolla tolerancia a este efecto.
- (3) Durante la depresión respiratoria grave y la asfixia, la miosis puede revertirse hasta una midriasis.

4. Interacciones farmacológicas

- a. Los **fármacos que deprimen el SNC** se agregan a la depresión respiratoria causada por los opioides o la potencian (p. ej., agentes sedantes-hipnóticos).
- b. Los **agentes antidepresivos y antipsicóticos** con actividad sedante potencian la sedación producida por los opioides.
- c. En presencia de opioides, en particular la meperidina, los **IMAO** producen hipertermia grave, convulsiones y coma.

F. Otros agonistas fuertes de los opioides

1. Hidromorfona, oximorfona, levorfanol y heroína

- a. Estos fármacos tienen acciones similares a las de la morfina.
- b. La **oximorfona** tiene poca actividad antitusiva.
- c. La heroína (no aprobada para uso clínico) es más liposoluble y de acción más rápida que la morfina, con producción de una euforia más intensa, lo que contribuye a su popularidad como fármaco de abuso.

2. Fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo

- a. El fentanilo y otros opioides sintéticos se administran por vía parenteral. Tienen duración de acción más breve que la morfina.
- b. El fentanilo está disponible como parche transdérmico y trociscos, para el dolor intempestivo del cáncer.
- c. El fentanilo se administra como **preanestésico y medicamento transoperatorio** por sus propiedades anestésicas, ansiolíticas y sedantes.
- d. El fentanilo (o la morfina) se usan en dosis altas como **anestésico primario** para **operaciones cardiovasculares** debido a que producen mínima depresión cardíaca.
- e. El fentanilo se usa como complemento de los efectos de analgesia y sedantes-hipnóticos del óxido nítrico y del halotano en la **anestesia balanceada**. La morfina también se usa para esta indicación.
- f. Estos fármacos pueden causar **rigidez troncal** cuando son administrados muy rápido y a dosis alta.

3. Metadona (también acetato de levometadil)

- a. La metadona tiene buena actividad analgésica. Se administra por vía oral y tiene una duración de acción más prolongada que la de la morfina. Es metabolizada por CYP3A4 y CYP2B6 y puede acumularse en presencia de disfunción hepática.

- b. La metadona se asocia con un síndrome de abstinencia menos grave que el de la morfina; a menudo se emplea como tratamiento de la dependencia física, porque conlleva una privación más suave con la disminución gradual de la dosis. También se usa para tratamiento del mantenimiento del paciente dependiente de heroína.

4. **Meperidina**

- a. Aunque la meperidina produce menos depresión neonatal respiratoria que la morfina y podría tener ventajas en la obstetricia, rara vez se usa.
- b. A dosis altas puede causar excitación del SNC (temblores, delirio, hiperreflexia) y **convulsiones**, por la formación de un metabolito, **la normeperidina**. Causa inquietud intensa, excitación y fiebre (“síndrome serotoninérgico”) cuando administrada con IMAO. Puede causar midriasis y taquicardia por su débil actividad anticolinérgica.

G. **Agonistas débiles**

- 1. **Codeína, oxycodona e hidrocodona** son agonistas parciales del receptor de opioides que se usan para el dolor moderado.
 - a. Son eficaces por vía oral y presentan menos metabolismo de primer paso que la morfina.
 - b. Estos fármacos suelen usarse en combinación con otros analgésicos, como el paracetamol, el ácido acetilsalicílico o el ibuprofeno (p. ej., **codeína**/paracetamol; **hidrocodona**/paracetamol; **oxycodona**/ácido acetilsalicílico; y **oxycodona**/paracetamol).
 - c. Estos fármacos se relacionan con menor depresión respiratoria que la morfina así como menos propensión a la dependencia. Sin embargo, muchos individuos que abusan de fármacos recién cambiaron a los comprimidos de liberación controlada, que contienen dosis altas de **oxycodona**. Además, la sobredosis de codeína produce convulsiones.

H. **Antagonistas-agonistas/agonistas parciales**

- 1. **Buprenorfina, pentazocina, nalbufina y butorfanol**
 - a. Estos fármacos se usan para **el dolor moderado** y producen depresión respiratoria leve.
 - b. La **buprenorfina** es un agonista parcial de los receptores μ de opioides y antagonista de los receptores κ .
 - c. La **buprenorfina** se usa para la desintoxicación de la heroína por su lenta disociación de los receptores μ y prolongada acción, se puede emplear como alternativo a la metadona.
 - d. Debido a su lenta disociación del receptor, y a diferencia de la mayor parte de los opioides, sus acciones son menos fáciles de revertir con la naloxona.
 - e. **Pentazocina, nalbufina y butorfanol** son agonistas del receptor κ de opioides, con actividad de agonismo parcial o antagonismo en los receptores μ de opioides.
- 2. Estos fármacos causan menor propensión a la dependencia que la morfina.
- 3. Estos fármacos, excepto la **nalbufina**, es posible que aumenten la precarga cardiaca y es necesario evitar su uso para tratar el dolor del IM.
- 4. Es posible que estos fármacos precipiten el síndrome de abstinencia de administrarse a pacientes que ya reciben agonistas fuertes de opioides.
- 5. La **pentazocina** a veces causa disforia, alucinaciones y despersonalización, y no suele usarse en la práctica clínica.

I. **Tramadol y tapentadol**

- 1. Además de su actividad agonista débil del receptor μ de opioides, el **tramadol** bloquea débilmente la recaptura de serotonina y norepinefrina, en tanto que el **tapentadol** es más específico del TNE, efectos que parecen contribuir a su acción analgésica.
- 2. El **tramadol** puede tener un uso especial para el dolor neuropático. El **tapentadol** se usa para tratar el dolor moderado.
- 3. Sus acciones son revertidas sólo de manera parcial por la naloxona.
- 4. El **tramadol** en presencia de IMAO puede precipitar el síndrome serotoninérgico.
- 5. **Tramadol y tapentadol** se relacionan con mayor riesgo de convulsiones y están contraindicados en pacientes con epilepsia.

J. Antagonistas de opioides

1. **Naloxona y naltrexona** (también el nalmefeno) son inhibidores competitivos de las acciones de los opioides.
2. Estos fármacos **precipitan el síndrome de abstinencia a opioides**.
3. La naloxona tiene una duración de acción relativamente breve, de 1 a 2 horas. Se usa para el diagnóstico de dependencia aguda de opioides y para tratar la sobredosis aguda de estos fármacos. Debido a su breve duración de acción, puede requerirse administrar múltiples dosis.
4. La naltrexona tiene una duración de acción de hasta 48 horas. Tiene aprobación de uso para ayudar a disminuir el deseo inmediato y compulsivo de alcohol.

K. Agentes antidiarreicos (ver también Capítulo 8 VII B)

1. **Difenoxilato/atropina, difenoxina y loperamida** se toman por vía oral para el tratamiento sintomático de la diarrea.
2. El difenoxilato está disponible sólo en combinación con atropina, para disminuir al mínimo su uso parenteral erróneo.
3. La insolubilidad del difenoxilato limita su absorción PO. La loperamida no penetra al SNC.
4. En dosis terapéuticas, estos fármacos tienen propensión mínima a producir dependencia física u otros efectos similares de los opioides.

L. Agentes antitusivos

1. **El dextrometorfano**, un isómero de opioides, es un medicamento para la tos puede adquirirse sin receta (OTC, *over the counter*). Sin embargo, tiene propiedades analgésicas escasas o nulas con propensión a la adicción a dosis terapéuticas. Puede producir estreñimiento y sedación.

VI. FÁRMACOS ANTIPARKINSONIANOS Y LOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

A. Enfermedad de Parkinson idiopática

1. La enfermedad de Parkinson idiopática se caracteriza por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia, pérdida de los reflejos posturales y, en ocasiones, manifestaciones conductuales.
2. La enfermedad de Parkinson idiopática es producto de la **degeneración progresiva de las neuronas que producen DA** en la parte compacta de la sustancia negra, que se cree causan desequilibrio de la acción de DA y ACh en las neuronas del cuerpo estriado. El efecto neto de la disminución de la secreción de DA (y relativamente del aumento de ACh), es una pérdida neta de la regulación inhibitoria de la secreción neuronal de GABA en el cuerpo estriado, que lleva a los trastornos de movimiento característicos asociados con la enfermedad de Parkinson.
3. Es posible también inducirse un síndrome similar al de Parkinson por el uso de fármacos antipsicóticos, p. ej., haloperidol.

B. Blanco terapéutico. Debido a que aún no es posible revertir el proceso degenerativo, se usan fármacos para aumentar la actividad de la DA y disminuir la actividad excitatoria interneuronal de ACh a fin de restablecer su equilibrio en el cuerpo estriado.

C. Levodopa, carbidopa, y levodopa/carbidopa

1. **Mecanismo de acción** (ver figura 1-1C). La levodopa es un isómero levorrotatorio de la dopa que es descarboxilado en las terminales nerviosas de las neuronas dopaminérgicas en el SNC para producir DA en el cuerpo estriado, donde interactúa con los receptores postsinápticos D2 y D3 de la DA para activar a las proteínas G, inhibir la adenilato ciclasa, disminuir la concentración de las cifras y abrir los canales de potasio.
2. **Propiedades farmacológicas**
 - a. Su absorción tiene influencia de la velocidad del vaciamiento gástrico, es retrasada por los alimentos y por los aminoácidos presentes en ellos, ya que compite con sus sitios de absorción.

- b. La levodopa se administra junto con la **carbidopa** en una combinación fija.
 - (1) La carbidopa (hidracina de α metildopa) es un aminoácido inhibitorio L descarboxilado que actúa de manera periférica, no cruza la barrera hematoencefálica y tiene poco efecto por sí mismo.
 - (2) En presencia de carbidopa, menos levodopa se descarboxila por la descarboxilasa de dopa hasta obtener DA en la periferia; por lo tanto, la dosis terapéutica de levodopa puede disminuirse por hasta 80%, lo que atenúa en forma sustancial náusea, vómito y efectos adversos cardiovasculares.

3. *Efectos terapéuticos*

- a. Se presenta mejoría clínica, incluyendo aquella importante para la capacidad funcional y la calidad de vida, en 70% de los pacientes después de varias semanas de tratamiento.
- b. El temblor es más resistente al tratamiento y hay poco efecto sobre las anomalías conductuales.
- c. Los efectos terapéuticos de la L-dopa empiezan a disminuir en casi 2 a 5 años. Se cree que la degeneración neuronal avanza hasta el grado en que las neuronas funcionales restantes no pueden procesar y almacenar (como DA) la suficiente L-dopa exógena administrada para compensar las cifras endógenas disminuidas de DA.

4. *Efectos adversos y contraindicaciones*

a. **Discinesias**

- (1) Las discinesias, caracterizadas por una variedad de movimientos anormales involuntarios repetitivos que afectan la cara, el tronco y las extremidades, constituyen el principal factor limitante del tratamiento. Se presentan en 80% de los pacientes.
- (2) Es posible aliviar las discinesias al disminuir la dosis de levodopa, pero a expensas del aumento de los síntomas parkinsonianos.
- (3) La acinesia paradójica, una súbita detención del movimiento, puede seguir a una crisis de discinesia, y a menudo es precipitada por el estrés.

b. **Acinesias**

(1) **Acinesia del fin de la dosis**

- (a) Cada dosis de L-dopa mejora la movilidad durante un periodo temporal, pero es seguida por el rápido retorno de la rigidez muscular y la acinesia antes de terminar el intervalo de dosificación.
- (b) El aumento de la dosis y frecuencia de administración de L-dopa puede aliviar estos síntomas pero también inducir discinesia.

(2) **Acinesia de “encendido-apagado”**

- (a) La acinesia de “encendido-apagado” es una rápida fluctuación entre no mostrar efectos de L-dopa y presentar sus efectos benéficos ante las discinesias.
- (b) Se puede obtener mejoría clínica con la inyección continua en solución IV y, en algunos casos, con fórmulas de liberación sostenida de **levodopa/carbidopa**.

c. **Efectos conductuales**

- (1) Los efectos conductuales pueden incluir ansiedad, insomnio y psicosis de inicio temprano, por exacerbación de un problema psicótico previo.
- (2) Ocurren también alteraciones ocasionales del sueño de inicio tardío (2 años), alucinaciones visuales y psicosis inducida por fármacos, caracterizada por paranoia y estados de confusión.

d. **Náusea y vómito**

- (1) Estas acciones se deben a los efectos directos de la DA en el sistema GI y en el CTZ del SNC. Puede aparecer tolerancia al efecto diurético.
- (2) Náusea y vómito se atenúan si se toma la levodopa junto con carbidopa, con alimentos, en dosis divididas, o junto con antieméticos no fenotiacínicos.

e. **Efectos cardiovasculares**

- (1) Los efectos cardiovasculares frecuentes de la levodopa incluyen hipotensión postural, hipertensión ocasional y (rara vez), taquicardia, arritmias y fibrilación ventricular, por el aumento de las catecolaminas circulantes.

(2) La incidencia del efecto hipotensor de la levodopa disminuye con la carbidopa.

f. **Midriasis.** Puede ocurrir midriasis y la precipitación de un ataque de glaucoma agudo.

5. **Interacciones farmacológicas y contraindicaciones**

a. La acción terapéutica de la levodopa disminuye por el uso de **fármacos antieméticos antipsicóticos**, que bloquean los receptores de DA.

b. Los **aminoácidos aromáticos naturales** (triptófano, histidina, fenilalanina, tirosina), disminuyen la absorción de la levodopa.

c. No debe usarse levodopa con IMAO-A. Esta combinación puede causar una crisis hipertensiva grave.

d. En ausencia de carbidopa, las concentraciones periféricas de levodopa disminuyen con la **piridoxina** (vitamina B₆), que aumenta la actividad de la descarboxilasa de dopa y la conversión de levodopa a DA en la periferia.

e. El uso de levodopa está **contraindicado** en los pacientes con psicosis, glaucoma de ángulo cerrado y enfermedad ulceropéptica.

D. **Agonistas del receptor de DA**

1. **Pramipexol y ropinirol**

a. Características

(1) El **pramipexol** es un agonista del receptor D₃ de la DA parciales; el **ropinirol** es un agonista del receptor D₂ de la DA parciales.

(2) Estos fármacos son alternativas de primera línea o se administran en combinación con levodopa para un tratamiento óptimo.

(3) El **pramipexol** se excreta sin cambios; pueden requerirse ajustes de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. El ropinirol, que también tiene aprobación para el tratamiento del **síndrome de piernas inquietas**, es metabolizado por la CYP1A2; pueden requerirse dosis de ajuste en presencia de otros fármacos que modifiquen la actividad de CYP1A2.

b. **Efectos adversos**

(1) Presentan los mismos efectos adversos, precauciones y contraindicaciones que la levodopa, si bien la intensidad de sus efectos puede diferir.

(2) Pueden inducir una importante hipotensión después de la dosis inicial. Náusea, vómito y estreñimiento pueden resultar problemáticos.

(3) Las manifestaciones conductuales son más frecuentes y graves que con levodopa.

(4) Rara vez ocurren alteraciones del sueño con **pramipexol y ropinirol**

2. **Amantadina**

a. Características

(1) La amantadina es un fármaco antiviral que aumenta la secreción de DA en el SNC por un mecanismo desconocido.

(2) La amantadina es útil en las etapas tempranas del parkinsonismo o como adyuvante del tratamiento con levodopa. El efecto terapéutico de este fármaco puede disminuir en unas cuantas semanas.

b. **Efectos adversos**

(1) La amantadina se relaciona con cefalea ocasional reversible, insomnio, confusión, alucinaciones y edema periférico.

(2) Es posible que el uso prolongado de la amantadina lleve a la decoloración reversible de la piel (livedo reticularis) o, más raramente, a una insuficiencia cardíaca congestiva.

(3) La sobredosis puede causar psicosis tóxica y convulsiones.

3. **Selegilina y rasagilina**

a. Características

(1) Selegilina y rasagilina son **inhibidores selectivos de la MAO-B** que disminuyen el metabolismo de la DA en el SNC y prolongan su acción.

(2) Estos fármacos se utilizan como tratamiento inicial o como adyuvantes del correspondiente con levodopa.

b. **Efectos adversos.** Estos fármacos son bien tolerados. La selegilina causa una leve acción ocasional estimulante, similar a la de las anfetaminas (la anfetamina es uno de sus metabolitos).

c. Estos fármacos deben evitarse para los pacientes que toman ISRS, ATC y meperidina, dada la posibilidad de precipitar un “**síndrome serotoninérgico**”.

4. *Entacapona y tolcapona*

a. Estos fármacos **inhiben a la catecol-o-metiltransferasa**, disminuyendo así el metabolismo periférico de la L-dopa. La menor depuración de la L-dopa aumenta su biodisponibilidad en el SNC.

b. La **entacapona** actúa sólo en la periferia. Disminuye el metabolismo de la levodopa para que haya mayor cantidad disponible para el cerebro; la **tolcapona** actúa en la periferia del cerebro, donde inhibe la degradación de la DA.

c. La entacapona es útil para aumentar el efecto de carbidopa/L-dopa en un producto combinado que contiene las tres.

d. Los **efectos adversos** de estos fármacos incluyen trastornos GI, hipotensión postural, trastornos del sueño y pigmentación naranja de la orina. Se prefiere la **entacapona** porque la tolcapona se ha asociado (rara vez) con insuficiencia hepática aguda, fatal.

e. Estos fármacos pueden exacerbar la disforia, náusea y otros efectos adversos de la levodopa; es necesaria la disminución progresiva de las dosis de L-dopa.

5. *Benztropina, biperiden, orfenadrina, prociclidina, y trihexifenidilo*

a. Características

(1) Estos fármacos **bloquean los colinorreceptores** y suprimen la hiperactividad de las neuronas colinérgicas internunciales en el cuerpo estriado; tienen mayor actividad en el SNC que en tejidos periféricos.

(2) Estos fármacos se usan a menudo en las etapas iniciales del parkinsonismo leve, con frecuencia en combinación con L-dopa, y tienen un efecto significativo sobre el temblor y la rigidez, pero poco sobre la bradicinesia y los reflejos posturales; son eficaces en 25% de los pacientes, muchos de los cuales pueden hacerse refractarios.

b. Efectos adversos, contraindicaciones e interacciones farmacológicas

(1) Se relacionan con inquietud ocasional, sedación, confusión, cambios de humor, boca seca, midriasis, estreñimiento, taquicardia y arritmias.

(2) Están contraindicados en pacientes con hipertrofia prostática, enfermedad GI obstructiva (p. ej., íleo paralítico) y glaucoma de ángulo cerrado.

(3) Para evitar precipitar estos trastornos, no deben administrarse a pacientes que toman medicamentos con actividad anticolinérgica (p. ej., ATC, antihistamínicos).

E. *Enfermedad de Alzheimer*

1. **Donepezil, rivastigmina, galantamina y tacrina** son **inhibidores de la acetilcolinesterasa** (ver también el Capítulo 2 II B) usados para tratar la enfermedad de Alzheimer, un padecimiento caracterizado funcionalmente por pérdida de la memoria debido a la acumulación bioquímica y celular de placas de amiloide β , formación de ovillos neurofibrilares y pérdida de neuronas corticales.

2. **La memantina, un inhibidor no competitivo de los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA)** que tiene pocos efectos secundarios, también se usa para tratar la enfermedad de Alzheimer.

3. Estos fármacos tienen sólo un efecto a corto plazo y no actúan para detener el avance de la neurodegeneración.

4. Los **efectos adversos** de los inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen disfunción GI y calambres musculares. La **tacrina** se relaciona con toxicidad hepática.

VII. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

A. Tratamiento farmacológico de las convulsiones

1. La **epilepsia**, una enfermedad crónica, se presenta en cerca de 1% de la población. Los fármacos antiepilépticos (FAE) son eficaces, al menos hasta algún grado en alrededor de 80% de estos pacientes. Es posible que se requiera tratamiento de por vida.
2. Se requieren semanas para establecer concentraciones plasmáticas adecuadas del fármaco y determinar lo apropiado de la mejora terapéutica. La **falla en la adherencia terapéutica** es causa de muchos fracasos del tratamiento.
3. Los FAE tienen **eficacia máxima** y presentan los **menores efectos adversos** cuando se usan como **monoterapia**. La adición de un segundo fármaco al esquema terapéutico debe ser gradual, ya que si se discontinuase el fármaco inicial antes de sustituirlo por uno alternativo, se pueden presentar convulsiones.
4. Algunos FAE tienen **potencial teratogénico**, lo que puede llevar a la disminución o interrupción del tratamiento durante el embarazo, o antes de que se planee una gestación. Sin embargo, las convulsiones maternas también conllevan un riesgo significativo para el feto.
5. Los FAE pueden también usarse para tratar las convulsiones producto de diversos trastornos neurológicos, así como trastornos metabólicos, traumatismos y la exposición a ciertas toxinas.
6. Es posible que los FAE aumenten el riesgo de ideas suicidas.

B. Clasificación de las epilepsias y selección de fármacos. Las epilepsias se caracterizan por la presencia de descargas neuronales anormales, focales o generalizadas. A continuación se lista la selección de los fármacos, con base en la clasificación general de las convulsiones.

1. **Convulsiones parciales**
 - a. **Simples:** descarga localizada: no se altera el estado de vigilia.
 - b. **Complejas:** descarga localizada que se extiende; acompañada por pérdida del estado de vigilia.
 - (1) **Fenitoína, carbamacepina y lamotrigina.**
 - (2) Ácido valproico y fenobarbital.
2. **Convulsiones generalizadas**
 - a. **Tónico clónicas** (gran mal): movimientos bilaterales notorios, con agitación clónica de las extremidades o rigidez tónica de todo el cuerpo; acompañadas por pérdida del estado de vigilia.
 - (1) **Fenitoína y carbamacepina.**
 - (2) Topiramato, otros FAE más recientes.
 - b. **De ausencia** (pequeño mal): inicio súbito de alteración de la conciencia que dura 10 a 45 segundos, con hasta cientos de convulsiones por día; se inicia en la infancia o adolescencia.
 - (1) **Etosuximida.**
 - (2) Ácido valproico (cuando las convulsiones de ausencia coexisten con las de tipo tónico-clónico).
 - (3) Clorazepam, lamotrigina y topiramato.
 - c. Síndromes **mioclónicos:** ocurren sacudidas violentas de una o más extremidades en forma aislada o en grupos de hasta 100; acompañadas por alteración del estado de vigilia.
 - (1) **Ácido valproico y lamotrigina.**
 - (2) Otros FAE más recientes.
3. **Crisis epiléptica:** convulsión prolongada (> 20 min) de cualquiera de los tipos antes descritos; la más frecuente de estado tónico-clónico generalizada pone en riesgo la vida. El tratamiento es con **diazepam IV o lorazepam** seguido por **fosfenitoína IV** (o fenitoína) o **fenobarbital**.

C. Mecanismo de acción

1. **Fenitoína, carbamacepina, ácido valproico y lamotrigina** bloquean los canales del sodio e inhiben la generación del potencial de acción. Su efecto es dependiente del uso, esto es, relacionado con la unión selectiva y prolongación del estado inactivado de los canales del sodio (ver IX, más adelante). También disminuye la neurotransmisión por su acción sobre las neuronas presinápticas.
 - a. El ácido valproico a concentraciones mayores disminuye la corriente de Ca^{2+} de canales de tipo T de bajo umbral.
 - b. La lamotrigina probablemente tenga acciones adicionales de importancia terapéutica.

2. La **etosuximida** disminuye la conductancia de Ca^{2+} de canales de tipo T de bajo umbral que provee la actividad del marcapaso en el tálamo.
3. **Barbitúricos** (p. ej., fenobarbital) y **benzodiacepinas** (p. ej., diazepam, lorazepam, clorazepam) facilitan la inhibición de la actividad neuronal mediada por el GABA.

D. Fenitoína y fosfenitoína

1. Propiedades farmacológicas

- a. La **fenitoína** se absorbe bien después de su administración oral, pero su velocidad y grado de absorción pueden alterarse en forma considerable de acuerdo con su fórmula.
- b. La **fenitoína** se une en 90% a las proteínas plasmáticas. La hipoalbuminemia puede causar disminución de la fenitoína total, pero no de la libre en plasma. Por lo tanto, el aumento de la dosis puede ser contraproducente y causar toxicidad.
- c. La **fenitoína** se degrada por las enzimas microsómicas. Su semivida plasmática es de aproximadamente 24 horas a dosis terapéuticas. En algunos pacientes las enzimas metabólicas se saturan a dosis baja y la semivida aumenta de manera muy importante conforme lo hacen su dosis y concentración plasmática, con el resultado de una **concentración plasmática** media de estado estable que **varía de manera desproporcionada con la dosis** (figura 5-3).
- d. La **fenitoína** puede interferir con las pruebas de función tiroidea.

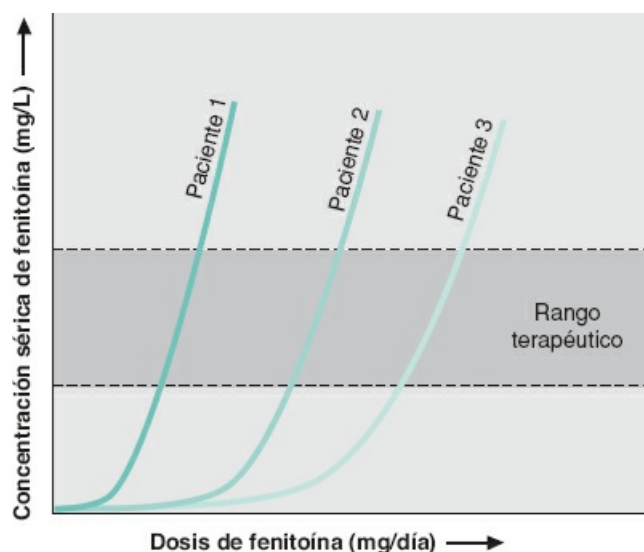


FIGURA 5-3. Acumulación no lineal y cifras séricas variables con las dosis de fenitoína entre diferentes pacientes. (Modificada con autorización de Jusko WJ. Bioavailability and disposition kinetics of phenytoin in man. En: Kellaway P, Peterson I. Quantitative Analytic Studies in Epilepsy. New York: Raven Press, 1976:128.).

- e. Una pendiente marcada de dosis respuesta y un **bajo índice terapéutico** requieren la vigilancia cuidadosa de las cifras plasmáticas de **fenitoína**.
- f. La **fosfenitoína** está disponible para administración parenteral en sustitución de la fenitoína. La fosfenitoína permite una carga más rápida, la administración IM (la fenitoína se precipita cuando es aplicada por esta vía) y la administración IV con mínima erosión vascular.

2. Efectos adversos y toxicidad

- a. **Frecuentes:** nistagmo (ocurre en forma temprana), diplopía y ataxia (los más comunes), lenguaje mal articulado, visión borrosa, confusión mental, hirsutismo (un problema en particular de las mujeres), hiperplasia gingival (puede disminuirse al mínimo con una buena higiene bucal).
- b. **Raros:** con el uso a largo plazo, las características faciales se hacen más toscas, con mínima neuropatía periférica y osteomalacia por alteración del metabolismo de la vitamina D; reacciones de idiosincrasia que requieren la suspensión del fármaco (p. ej., dermatitis exfoliativa; discrasias sanguíneas, incluida la agranulocitosis).

- c. **Malformación fetal** (“síndrome hidantoínico fetal) que incluye retardo del crecimiento, microcefalia y anomalías craneofaciales (p. ej., paladar hendido) y que posiblemente se debe a un metabolito epóxido de la fenitoína.

3. *Interacciones farmacológicas*

- a. La fenitoína estimula el metabolismo hepático por inducción de enzimas microsómicas y, por lo tanto, disminuye la concentración plasmática de numerosos fármacos, incluyendo otros FAE, como **carbamacepina** y **ácido valpróico** y algunos **antibióticos**, **anticoagulantes** y **anticonceptivos orales**.
- b. La concentración plasmática de la fenitoína aumenta por fármacos que inhiben su metabolismo hepático. (p. ej., **cimetidina**, **isoniacida**).
- c. La concentración plasmática de fenitoína disminuye por el uso de fármacos que estimulan el metabolismo hepático (p. ej., **carbamacepina**, **ácido valpróico**).

E. **Carbamacepina y oxcarbacepina**

1. *Propiedades farmacológicas*

- a. La **carbamacepina** presenta buena absorción oral, pero hay variación significativa en su velocidad entre los pacientes. Se dispone de un preparado de liberación prolongada.
- b. La **carbamacepina** induce enzimas microsómicas (autoinducción) y **aumenta su propia depuración hepática**, disminuyendo su semivida de > 30 horas a < 15 horas. Se requiere ajuste gradual de las dosis en las etapas tempranas del tratamiento.
- c. La **carbamacepina** es un fármaco ideal para tratar la **neuralgia de trigémino**. También se usa para tratar el trastorno afectivo bipolar.
- d. La **oxcarbacepina** es un fármaco cuyas acciones son similares a las de la carbamacepina. Su actividad se debe al metabolito 10 hidroxí, con semivida de 10 horas. Es un inductor menos potente de las enzimas microsómicas hepáticas que la carbamacepina.

2. *Efectos adversos y toxicidad*

- a. **Comunes**: diplopía y ataxia (las más frecuentes), trastornos GI; sedación a dosis alta.
- b. **Ocasionales**: retención de agua e hiponatremia; exantema, agitación en los niños.
- c. **Raras**: discrasias sanguíneas idiosincráticas y exantemas graves.

3. *Interacciones farmacológicas.*

- a. La carbamacepina induce enzimas microsómicas y aumenta la depuración hepática de numerosos fármacos que incluyen fenitoína, ácido valpróico y etosuximida.
- b. La fenitoína puede disminuir el estado estable de la carbamacepina por inducción de enzimas microsómicas.
- c. La concentración plasmática de la carbamacepina aumenta por el uso de fármacos que inhiben su metabolismo (p. ej., ácido valpróico).

F. **Ácido valpróico**

1. *Propiedades farmacológicas*

- a. El **ácido valpróico** se usa también para tratar el trastorno afectivo bipolar y para la profilaxis de la migraña.
- b. Inhibe el metabolismo de otros fármacos, lo que incluye fenitoína, carbamacepina y etosuximida.
- c. El **divalproex sódico** es una fórmula intestinal 1:1 de ácido valpróico y valproato sódico, que se absorbe en forma más lenta que el primero.

2. *Efectos adversos y toxicidad*

- a. **Comunes**: trastornos GI y pérdida de cabello.
- b. **Raros**: aumento de peso, sedación, ataxia y temblor fino con dosis altas.
- c. **Raras**: hepatotoxicidad idiosincrática que puede ser fatal en lactantes y en pacientes que usan múltiples anticonvulsivos.
- d. **Malformaciones fetales**: se han comunicado espina bífida; anomalías orofaciales y cardiovasculares

G. **Etosuximida**

1. **Propiedades farmacológicas**

- a. Aunque es eficaz en menos pacientes con ausencia de convulsiones que el ácido valpróico, la etosuximida a menudo es el fármaco ideal, debido a su mayor seguridad.
- b. El **ácido valpróico** inhibe su metabolismo.

2. **Efectos adversos y toxicidad**

- a. **Comunes:** trastornos GI, fatiga y mareo.
- b. **Raros:** exantemas idiosincráticos y discrasias sanguíneas.

H. El fenobarbital a dosis menores que las hipnóticas, se usa con mayor frecuencia como fármaco ideal para las convulsiones neonatales y el mantenimiento del control de las crisis epilépticas. En ocasiones se utiliza para el tratamiento breve de las convulsiones febriles en los niños (ver también 1E).

I. Benzodiacepinas: diazepam, lorazepam, clonazepam y cloracepato (ver también IB)

1. Diazepam y lorazepam son altamente eficaces para el tratamiento a corto plazo de las crisis epilépticas.
2. El clonazepam es eficaz para el tratamiento de las convulsiones de ausencia. El cloracepato se usa para tratar convulsiones parciales complejas. La sedación es su principal efecto adverso.

J. Otros agentes anticonvulsivos.

1. **La lamotrigina** actúa como la fenitoína y la carbamacepina. Se usa como **monoterapia para las convulsiones parciales**. También se usa para las convulsiones de ausencia, las mioclónicas y el síndrome de Lennox-Gastaut. Su semivida disminuye con el uso de fenitoína y carbamacepina, y aumenta con el ácido valpróico. Los efectos adversos incluyen cefalea, ataxia, mareo y (rara vez) un exantema que puede poner en riesgo la vida, en particular en los niños.
2. **Gabapentina y pregabalina.** La gabapentina, entre otras actividades, aumenta la concentración de GABA en el cerebro. La gabapentina se usa como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales y generalizadas tónico-clónicas. Sus efectos adversos incluyen mareo, ataxia y temblor. La pregabalina, un análogo de la gabapentina, se usa como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales. Se une a los canales de sodio dependientes de voltaje y disminuye la secreción de neurotransmisores excitatorios. Sus principales efectos adversos son mareo, boca seca, visión borrosa y aumento de peso. Ambos se usan también para tratar la neuralgia posherpética, la neuropatía periférica diabética. La pregabalina se usa para tratar la fibromialgia.
3. **El topiramato** actúa como la fenitoína y la carbamacepina, y puede también facilitar la acción inhibitoria del GABA entre otras. Se usa como monoterapia y tratamiento adyuvante en las convulsiones parciales y generalizadas tónico-clónicas. También se usa para el síndrome de Lennox-Gastaut. Tiene aprobación de la FDA para la profilaxis de la migraña. Promueve el aumento de peso y se utiliza para tratar a los pacientes con trastornos de alimentación. Sus efectos adversos incluyen fatiga, nerviosismo y disfunción de la memoria. La miopía aguda y el glaucoma pueden limitar su uso. Hay informes de nefrolitiasis.
4. **La tiagabina** se usa como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales. Inhibe la recaptura del GABA por interacción con su transportador. El mareo es el efecto adverso más frecuente. La confusión y ataxia pueden limitar su uso.
5. **El levetiracetam** actúa por un mecanismo desconocido. Se usa como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales y generalizadas tónico-clónicas, así como las mioclónicas. Sus acciones adversas incluyen mareo. Puede causar anomalías conductuales.
6. **La lacosamida** actúa por un mecanismo indeterminado. Se usa como tratamiento adyuvante de las convulsiones parciales. Sus efectos adversos incluyen diplopía, mareo, trastornos GI y cefalea.
7. **La ezogabina** aumenta la conductancia de los canales de potasio. Se usa como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales. Sus efectos adversos incluyen visión borrosa, confusión y disfunción vesical.
8. **La rufinamida** actúa como la fenitoína y la carbamacepina. Se usa como adyuvante terapéutico para el síndrome Lennox-Gastaut. Sus efectos adversos incluyen vómito, diarrea y sedación.
9. El uso de **felbamato** es muy limitado por la aparición de anemia aplásica (1:3 000) y hepatitis grave, con insuficiencia hepática (1:10 000).
10. **La zonisamida** actúa en los canales de sodio y posiblemente los de calcio dependientes del voltaje. Sus

efectos adversos incluyen mareo, confusión y exantemas.

VIII. ANESTÉSICOS GENERALES

A. Un repaso de los anestésicos generales

1. La **anestesia general** se caracteriza por pérdida del estado de vigilia, analgesia, amnesia, relajación del músculo esquelético e inhibición de los reflejos autonómicos y sensoriales.
2. **Anestesia balanceada**
 - a. Por anestesia balanceada se hace referencia al uso de una combinación de fármacos para sacar ventajas de sus propiedades individuales mientras se intenta disminuir al mínimo sus efectos adversos.
 - b. Además de los anestésicos inhalatorios y los fármacos bloqueadores de la unión neuromuscular (UNM), se administran otros en el preoperatorio, transoperatorio y posoperatorio para asegurar la inducción, analgesia, sedación y recuperación suaves (p. ej., benzodiacepinas, opioides).
3. **Etapas y planos de la anestesia.** Las etapas y planos de la anestesia identifican el avance de los signos clínicos que indican la profundidad del procedimiento. Los agentes más recientes y potentes pasan muy rápido por estas etapas y, por lo tanto, a menudo es difícil identificarlas. La ventilación mecánica y el uso de fármacos adyuvantes también enmascaran los signos que indican la profundidad de la anestesia.
 - a. Etapa I: analgesia y amnesia.
 - b. Etapa II: excitación.
 - c. Etapa III: anestesia quirúrgica: pérdida del estado de vigilia.
 - (1) Se han descrito cuatro planos en relación con la profundidad de la anestesia. El plano IV incluye dilatación pupilar máxima, apnea y depresión circulatoria.
 - (2) La pérdida del reflejo de parpadeo y un patrón de respiración de frecuencia y profundidad regulares son los signos más confiables de la anestesia de etapa III.
 - d. Etapa IV: depresión bulbar: insuficiencia respiratoria y cardiovascular.

B. Anestésicos inhalatorios

1. **Óxido nitroso, isoflurano, desflurano, sevoflurano, halotano y enflurano**
 - a. Estos agentes no son inflamables o explosivos. Son “anestésicos completos” porque pueden producir pérdida del estado de vigilia, inmovilidad, amnesia y analgesia, en mayor o menor grado.
 - b. Todos estos anestésicos son depresores respiratorios; en consecuencia, suele requerirse ventilación asistida o controlada durante la anestesia quirúrgica.
 - c. Las dosis de anestésicos inhalatorios halogenados que producen concentraciones asociadas con buena relajación del músculo esquelético, en general, producen depresión cardiovascular inaceptable; en consecuencia, suelen usarse los fármacos bloqueadores de la UNM para alcanzar la relajación quirúrgica del músculo. En general, también se administran con el óxido nitroso, lo que disminuye el grado de depresión cardiovascular y respiratoria a profundidades anestésicas equivalentes.
2. **Mecanismo de acción anestésica.** La interacción de los agentes anestésicos inhalatorios e IV con **sitios de unión a proteínas bien definidos en las terminaciones nerviosas para activar los canales iónicos de compuerta de ligando** explica mejor su mecanismo de acción. Esos canales incluyen los siguientes (ver también figura 1-1A):
 - a. **Canales de cloro del receptor de GABA_A**, donde estos agentes anestésicos facilitan de manera directa e indirecta el aumento en la conductancia del cloro (Cl⁻) mediada por el GABA para hiperpolarizar e inhibir la actividad de la membrana neuronal.
 - b. **Canales de potasio (K⁺)** dependientes de voltaje donde estos agentes anestésicos aumentan la conductancia del potasio para hiperpolarizar e inhibir la actividad de la membrana neuronal.
 - c. **Receptores de MMDA**, donde ciertos anestésicos (p. ej., óxido nitroso, ketamina) inhiben los canales iónicos asociados con los receptores del glutamato excitatorios.
3. **Potencia** (tabla 5-9).

- a. La **concentración alveolar mínima (CAM)** se refiere a la CAM en estado estable (medida en volumen/volumen por ciento) que da como resultado la inmovilidad en 50% de los pacientes en respuesta a un estímulo nocivo, como una incisión quirúrgica. Los anestésicos inhalatorios tienen una relación de dosis respuesta muy alta.
 - b. A menor valor de la CAM más potente es el agente; por ejemplo, el **óxido nitroso** tiene una CAM mayor de 100, que indica que, en general, puede alcanzarse la inmovilidad sólo bajo condiciones hiperbáricas, en tanto el **isoflurano** tiene una CAM de 1.2, que indica que se puede lograr la inmovilidad con una concentración relativamente baja.
 - c. La CAM es una función aditiva de los agentes anestésicos inhalados.
 - d. La CAM disminuye conforme aumenta la edad, en el embarazo, en presencia de hipotermia e hipotensión, ante fármacos adyuvantes, como otros agentes anestésicos generales, opioides, sedantes-hipnóticos, y otros depresores del SNC. Es independiente del género y el peso.
4. **Solubilidad** (ver tabla 5-9)
- a. La velocidad a la que la presión parcial de los anestésicos inhalatorios alcanza el equilibrio entre varios tejidos, de manera notoria entre el SNC y el aire inspirado, depende en especial de la solubilidad del fármaco en sangre.
 - b. La solubilidad relativa de un anestésico inhalatorio en sangre con relación al aire se define por su coeficiente de partición sangre-gas, (λ), que tiene relación directa con la farmacocinética de un anestésico (ver tabla 5-9).

$$\lambda = [\text{anestésico}] \text{ en sangre} / [\text{anestésico}] \text{ en gas}$$

Se requieren relativamente pocas moléculas de un anestésico con baja solubilidad en sangre para aumentar su presión parcial en ésta. Esto da como resultado un rápido equilibrio en el SNC y un inicio de acción también rápido (p. ej., **óxido nitroso, desflurano y sevoflurano**).

- (1) El aumento de la concentración del anestésico en el aire espirado incrementará la velocidad de inducción (ley de Fick). Con los agentes anestésicos de solubilidad moderada (p. ej., **halotano**), se puede usar al inicio una concentración mayor para alcanzar más rápido una anestesia adecuada.
- (2) La frecuencia respiratoria y profundidad de ventilación aumentadas, como la producida por hiperventilación mecánica o la estimulación por CO₂, incrementará con mayor rapidez la presión parcial de los anestésicos con solubilidad intermedia o alta en sangre.

t a b l a 5-9 Propiedades de los anestésicos inhalatorios			
Anestésico	Coefficiente de partición sangre-gas (λ)	Coefficiente de partición aceite-gas	Concentración alveolar mínima (%) (MAC)
Óxido nitroso	0.47	1.4	> 100
Halotano	2.3	224	0.75
Enflurano	1.8	95	1.7
Isoflurano	1.5	98	1.4
Desflurano	0.42	??	2.0

- (3) Los cambios en la velocidad de la irrigación sanguínea hacia y desde los pulmones modificarán la velocidad de aumento de la presión parcial de los agentes anestésicos, en particular los de solubilidad intermedia a baja. El mayor flujo pulmonar, por ejemplo, por un mayor gasto cardiaco, disminuye la velocidad de aumento de la presión parcial del anestésico al presentar mayor volumen de sangre en el que se disuelve. Por el contrario, menor irrigación sanguínea pulmonar, como ocurre durante el estado de choque, aumenta la velocidad de inducción de la anestesia.
- (4) Mientras menos soluble sea un anestésico (bajo coeficiente de partición sangre:gas), más rápida será su eliminación y la recuperación del paciente respecto de la anestesia (p. ej., **óxido nitroso, desflurano, sevoflurano**). En cuanto a los anestésicos solubles, mientras más prolongada sea la exposición, mayor será el tiempo necesario para la recuperación, debido a la acumulación del anestésico en varios tejidos. Otros factores que ayudan a la recuperación incluyen la ventilación y

la irrigación sanguínea pulmonares.

5. *Farmacología de los anestésicos inhalatorios de uso frecuente*

a. Acciones cardiovasculares

- (1) Todos los anestésicos inhalatorios **disminuyen la presión arterial media, el halotano y enflurano** más intensamente que los otros.
- (2) **Isoflurano, desflurano y sevoflurano** mantienen mejor el gasto cardiaco que el **halotano y enflurano**. Estos agentes también disminuyen la precarga y la poscarga en mayor grado.
- (3) El óxido nitroso deprime la función miocárdica, lo que podría contrarrestarse por su activación del sistema nervioso central.
- (4) **El halotano** disminuye el gasto cardiaco. El resultado puede ser un descenso de la presión arterial. También sensibiliza el corazón a las catecolaminas endógenas y exógenas, lo que puede dar origen a arritmias

b. Óxido nitroso (N_2O)

(1) Ventajas

- (a) El óxido nitroso es un gas anestésico con **buenas propiedades analgésicas y sedantes**, pero sin las de relajación del músculo esquelético. No tiene olor, produce una inducción y emergencia rápidas, así como mínima depresión cardiopulmonar.
- (b) El óxido nitroso a menudo **se usa en combinación con otros anestésicos inhalatorios** para aumentar su velocidad de recaptura y ayudar a su actividad analgésica, mientras se disminuyen sus efectos adversos. Cuando se administra en varios volúmenes, aumenta el volumen de recaptura de un segundo gas soluble en sangre, como el **halotano (efecto del segundo gas)**, que entonces acelera la inducción de la anestesia.
- (c) Este anestésico a menudo es complementado en la anestesia balanceada con otros sedantes-hipnóticos, analgésicos y relajantes del músculo esquelético.

(2) Desventajas

- (a) El óxido nitroso **carece de la suficiente potencia para producir anestesia quirúrgica**.
- (b) El óxido nitroso suele asociarse con **náusea y vómito posoperatorios**.
- (c) El óxido nitroso **inactiva a la sintetasa de metionina** con la exposición a largo plazo (p. ej., personal odontológico, uso recreativo). Este puede causar inhibición de la síntesis de DNA y de proteínas y dar como resultado anemia o leucopenia. La exposición crónica también puede causar deficiencia de vitamina B_{12} .

c. Isoflurano

(1) Ventajas

- (a) El isoflurano produce una **inducción y recuperación más rápidas**.
- (b) El isoflurano presenta un metabolismo mínimo.
- (c) El **isoflurano** tiene buenos efectos **analgésicos y sedantes-hipnóticos**.

(2) Desventajas: el isoflurano tiene un olor picante

d. Desflurano

(1) Ventajas

- (a) El desflurano produce **inducción y recuperación más rápidas** que el isoflurano y, por lo tanto, a menudo se prefiere para procedimientos quirúrgicos externos.
- (b) El enflurano presenta un metabolismo mínimo y, por lo tanto, rara vez produce toxicidad orgánica.

(2) Desventajas

- (a) El desflurano es especialmente **irritante para las vías respiratorias** y puede causar tos, laringoespamo y aumento de las secreciones.
- (b) Se necesita un equipo especial para proveer el desflurano, debido a su bajo punto de ebullición ($23.5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

e. Sevoflurano

(1) Ventajas

- (a) El sevoflurano produce una **inducción rápida y suave, y una recuperación rápida** sin causar irritación respiratoria. Se usa de manera extensa para la anestesia en pediatría.
- (b) El sevoflurano produce **broncodilatación**, un efecto que es útil para los pacientes con dificultades respiratorias.

(2) **Desventajas**; el sevoflurano produce iones de flúor durante su metabolismo hepático, con posible potencial de **nefrotoxicidad**.

f. Halotano

(1) Ventajas

- (a) El halotano tiene **olor agradable** y produce relativa inducción rápida y suave. Suele administrarse junto con el óxido nitroso.
- (b) Este anestésico tiene razonables propiedades analgésicas y **relajantes de los músculos esquelético y uterino**; presenta excelentes **propiedades hipnóticas**.

(2) Desventajas

- (a) El halotano **disminuye el gasto cardiaco**, lo que puede dar como resultado un descenso de la presión arterial.
- (b) El halotano puede causar una **hepatotoxicidad impredecible**, tal vez debido a un metabolito reactivo, radical libre tóxico, el ácido trifluoracético (en promedio más del 40% se metaboliza durante casi todos los procedimientos anestésicos). No obstante, la incidencia de esta hepatotoxicidad es en extremo rara (1 en 10 000 a 30 000) pero puede ser letal.

g. Enflurano

(1) Ventajas

- (a) El enflurano produce **inducción y recuperación rápidas** con poca excitación.
- (b) El enflurano produce buena **analgesia, relajación muscular e hipnosis**. Es posible que el halotano sensibilice al corazón a las catecolaminas o cause arritmias.

(2) Desventajas

- (a) El enflurano es **acre**, lo que pudiese dar lugar a la detención de la respiración o tos; por lo tanto, este anestésico es menos bien aceptado por los niños.
- (b) A concentraciones altas, el enflurano produce **estimulación del SNC** con movimientos rápidos de sacudida o tónico-clónicos; la hipocapnia exagera los efectos. Debe evitarse en los pacientes con epilepsia u otros trastornos convulsivos.
- (c) El enflurano está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal debido a que se degrada **hasta el ion flúor**, que se excreta por el riñón.

6. Efectos adicionales de los anestésicos inhalatorios

- a. Los anestésicos inhalatorios son broncodilatadores, en particular el **halotano** y el **sevoflurano**, lo que permite usarlos en los pacientes con problemas respiratorios. Sin embargo, el olor acre de **isoflurano y desflurano**, que puede causar irritación intensa de las vías respiratorias, impide su utilización en pacientes con broncoespasmo activo.
- b. Los anestésicos inhalatorios, excepto el **óxido nitroso**, relajan el músculo uterino, una ventaja para ciertos procesos obstétricos.
- c. Los anestésicos inhalatorios aumentan la irrigación sanguínea cerebral, lo que podría de manera indirecta dar como resultado mayor presión intracraneal. Los pacientes con tumor cerebral o lesión cefálica presentan riesgo.
- d. Los pacientes genéticamente susceptibles pueden presentar (rara vez) **hipertermia maligna** potencialmente letal, la cual incluye taquicardia, hipertensión, anomalías acidobásicas y electrolíticas, rigidez muscular e hipertermia. Estos efectos surgen de un aumento de la concentración de calcio libre en las células del músculo esquelético. El tratamiento es de sostén, con uso del **dantroleno**, un relajante muscular que bloquea los canales del calcio.
- e. Los anestésicos inhalatorios causan vasodilatación e hipotermia, por disminución de la tasa metabólica y del punto de ajuste de la vasoconstricción termorreguladora.

C. Anestésicos IV y fármacos preanestésicos

1. Propofol

- a. El propofol, que sustituyó al tiopental como **agente ideal para la sedación rápida y la anestesia de rápido inicio y corta duración**, se administra por vía IV. Rápido se degrada en el hígado. No se acumula con su administración continua en solución.
- b. El propofol se usa de manera extensa para procedimientos quirúrgicos externos, en contextos de cuidados intensivos y en la anestesia balanceada.
- c. El propofol no produce analgesia; causa náusea y vómito posoperatorios mínimos.
- d. El propofol causa los siguientes efectos adversos: dolor en el sitio de inyección e hipotensión sistémica por disminución de la resistencia vascular sistémica. El **fospropofol** es un **profármaco** hidrosoluble del propofol que no causa dolor en el sitio de inyección. Sin embargo, las parestesias constituyen un efecto adverso del fospropofol en la mayoría de los pacientes.

2. Barbitúricos: tiopental y metohetixal (ver también 1 y X C 3)

- a. El tiopental, que es altamente liposoluble, se administra IV para inducir anestesia, y da lugar a una inducción suave, placentera y rápida (~ 20 s) con náusea y vómito posoperatorios mínimos, si bien puede haber alguna sintomatología al día siguiente.
- b. El tiopental tiene corta duración de acción (5 a 10 min) por su redistribución desde tejidos altamente vascularizados, en particular los cerebrales, hacia otros menos vascularizados, como músculos y grasa. Se acumula con la administración continua en solución, con un incremento de su acción.
- c. La acción del tiopental en el SNC es similar a la de los anestésicos inhalatorios; puede producir depresión respiratoria y cardiovascular intensa. El tiopental no tiene propiedades analgésicas o relajantes musculares.
- d. El tiopental tiene contraindicación absoluta en los pacientes con porfiria intermedia aguda o porfiria intermitente.

3. Benzodiacepinas (ver también 1 B)

- a. El **midazolam** puede administrarse por vía oral o IV y se usa en el preoperatorio para sedación y disminución de la ansiedad. Se utiliza en el transoperatorio junto con otros fármacos como parte de la anestesia balanceada. Se usa como agente único para procedimientos quirúrgicos y diagnósticos que no requieren analgesia (endoscopia, cateterización cardíaca, cambio de apósitos en las quemaduras). También se pueden usar **lorazepam** y **diazepam**.
- b. El **midazolam**, produce una amnesia anterógrada útil en la clínica.
- c. El **midazolam** tiene un inicio más rápido y un tiempo de eliminación más breve que el **diazepam** y el **lorazepam** y produce menos depresión cardiovascular.
- d. Las acciones de las benzodiacepinas pueden revertirse rápido, con el **flumazenil**.

4. Opioides: fentanil, sufentanil y remifentanil (ver también V)

- a. Los opioides se administran en el preoperatorio como adyuvantes de los anestésicos inhalatorios e IV para disminuir el dolor.
- b. El **remifentanil** tiene un inicio rápido de acción; también presenta una duración de acción breve por su metabolismo en la sangre y algunos tejidos por esterasas inespecíficas.
- c. El **fentanil** a dosis altas se usa para alcanzar la anestesia general durante operaciones cardíacas cuando la estabilidad circulatoria es importante (se puede combinar con relajantes musculares y **óxido nítrico** o dosis muy pequeñas de anestésicos inhalatorios).
- d. Los opioides aumentan el riesgo de náusea y vómito preoperatorios y posoperatorios.

5. Etomidato

- a. El etomidato es un anestésico no barbitúrico usado como alternativa del propofol y tiopental para la anestesia de rápido inicio o corta duración. A diferencia del tiopental, causa mínima depresión cardiorrespiratoria, lo que es útil para el tratamiento de pacientes en riesgo.
- b. El etomidato no tiene efecto analgésico.
- c. El etomidato produce los siguientes efectos adversos: dolor en el sitio de inyección, mioclonías impredecibles y a menudo graves durante la inducción de la hipnosis, supresión de la función

suprarrenocortical (con el uso continuo), náusea y vómito posoperatorios.

6. **Ketamina**

- a. Produce **anestesia disociativa**, un efecto por el que los pacientes se sienten disgregados de su entorno; analgesia; y amnesia, con o sin pérdida del estado de vigilia.
- b. Este fármaco **bloquea los efectos del ácido glutámico en los receptores de NMDA**.
- c. La ketamina tiene un fuerte efecto analgésico, actividad broncodilatadora y acción amnésica.
- d. Es un potente estimulante cardiovascular; es útil en los pacientes con choque cardiogénico o séptico.
- e. A dosis bajas, se usa en lactantes y niños (traumatismos, procedimientos quirúrgicos menores y de diagnóstico, cambio de apósitos).
- f. Los efectos adversos incluyen percepción alterada, sueños aterradores y delirio, en particular en los adultos.

7. **Otros agentes administrados junto con los anestésicos generales a. Dexmedetomidina** (un agonista selectivo de receptores adrenérgicos α_2); agentes bloqueadores neuromusculares y antieméticos.

IX. ANESTÉSICOS LOCALES

A. Un repaso de los anestésicos locales

1. Los anestésicos locales producen una pérdida transitoria y reversible de las sensaciones en una región circunscrita del cuerpo, **sin pérdida del estado de vigilia**. Como regla general, se bloquean las fibras nerviosas más pequeñas no mielinizadas de tipo c de la raíz medular dorsal que pueden transportar señales de dolor y temperatura (y también las fibras nerviosas ganglionares no mielinizadas de tipo c simpáticas) antes que las dianas y luego las fibras intensamente mielinizadas de tipo A que se encargan de transmitir la propiocepción sensorial y las funciones motoras.
2. En su mayor parte, los anestésicos locales disponibles se clasifican como **ésteres o amidas** y suelen asociarse con un grupo aromático lipofílico y una amina terciaria ionizable hidrofílica. La mayor parte corresponde a bases débiles con cifras de pK_a de 7 y 9 (excepto la benzocaína, con $pK_a = 3.5$) y a pH fisiológico se encuentran principalmente en la forma ionizada, catiónica.
3. La potencia de los anestésicos locales tiene correlación positiva con su liposolubilidad, que puede variar hasta 16 veces, y negativa con su tamaño molecular.
4. Estos anestésicos se seleccionan para usarse con base en la duración de su acción farmacológica (corta, 20 min; intermedia 1 a 1.5 h; o prolongada, 2 a 4 h), su eficacia en el sitio de administración y su potencial de toxicidad.

B. **Mecanismo de acción.** Los anestésicos locales actúan por bloqueo de los canales del sodio y la conducción de potenciales de acción por las fibras nerviosas sensoriales. El bloqueo es dependiente del voltaje y el tiempo.

1. En reposo, los canales del sodio dependientes del voltaje (Na^+) de los nervios sensoriales se encuentran en estado pasivo (cerrados). Después del potencial de acción, el canal de Na^+ se activa (abre) y luego cambia al estado inactivo (cerrado), que es insensible a la despolarización. Durante la excitación, la forma cargada catiónica de los anestésicos locales interactúa de manera preferente con los canales de Na^+ en estado inactivado en su cara interna para **bloquear la corriente de sodio y aumentar el umbral de excitación**.
2. Dependiendo de la dosis del anestésico, se disminuye la conducción de impulsos y la tasa de incremento y amplitud del potencial de acción. Esto es más pronunciado en los axones de descarga rápida, lo que sugiere que los anestésicos locales tienen acceso a la membrana axónica interna al atravesar los canales de sodio, que con mayor frecuencia se encuentran en configuración abierta. El acceso a la membrana axónica interna también puede ocurrir por un paso directo de las moléculas más lipofílicas del anestésico a través de la membrana plasmática.

C. **Propiedades farmacológicas**

1. Administración y absorción

- a. Los anestésicos locales se administran por vía tópica, por infiltración en los tejidos para bañar nervios locales, por inyección directa alrededor de los nervios y sus ramas, y por inyección en los espacios epidural o subaracnoideo.
- b. La velocidad y el grado de absorción hacia y desde los nervios, son importantes para determinar su velocidad de inicio y terminación de acción, y también su potencial de efectos adversos sistémicos. Su **velocidad de absorción tiene correlación con la liposolubilidad relativa de la forma no ionizada** e influencia de la dosis y las propiedades fisicoquímicas del fármaco, así como de la irrigación sanguínea tisular y la unión de éste a las proteínas.
 - (1) **La disminución del pH**, como en los tejidos inflamados, aumenta la prevalencia de la forma catiónica, lo que disminuye la difusión a los nervios y, por lo tanto, disminuye su eficacia anestésica local.
 - (2) La saturación con CO₂ de las soluciones anestésicas locales puede disminuir el pH intracelular, lo que aumenta la prevalencia y actividad de su forma catiónica activa dentro del nervio.
- c. Todos los anestésicos locales, excepto **cocaína** y **prilocaína**, son vasodilatadores. La coadministración de un vasoconstrictor, como la **epinefrina**, con un anestésico local (por lo general de duración de acción corta o intermedia) disminuye la irrigación sanguínea local, efecto de la epinefrina que es mediado por receptores adrenérgicos α_1 , disminuye la absorción sistémica del anestésico local desde el sitio de aplicación, prolonga su acción y disminuye su potencial de toxicidad. La **epinefrina** no debe coadministrarse para el bloqueo nervioso en regiones como los dedos y orfijos, que son irrigados por arterias terminales, debido a que puede causar **isquemia o necrosis** y deben usarse con precaución durante el trabajo de parto, o en pacientes con tirotoxicosis o enfermedad cardiovascular.

2. Metabolismo

- a. Los anestésicos locales de **tipo éster** que ingresan a la corriente sanguínea son fragmentados por la **butirilcolinesterasa plasmática** y, por lo tanto, tienen semividas plasmáticas muy breves. La concentración plasmática de estos anestésicos pueden ser mayor de lo usual en los pacientes con disminución de la colinesterasa o su forma genéticamente atípica.
- b. Los anestésicos locales de **tipo amida** se fragmentan a diferentes velocidades y en grados variables por las enzimas microsomales hepáticas. Se excretan intactos y como metabolitos por el riñón. La tasa metabólica de estos anestésicos disminuye en los pacientes con hepatopatía o decremento de la irrigación sanguínea hepática, o por el uso de fármacos que interfieren con las enzimas del citocromo P450.

D. Anestésicos locales específicos y sus usos terapéuticos

1. Amidas

- a. Lidocaína
 - (1) La **lidocaína** es la amida prototipo; tiene un inicio rápido y duración de acción intermedia (1 a 2 h).
 - (2) La **lidocaína** se usa para bloqueo por infiltración, bloqueo de nervios periféricos y en la anestesia epidural y raquídea.
- b. Mepivacaína
 - (1) Tiene un rápido inicio y duración de acción similares a las de la lidocaína.
 - (2) Se usa para el bloqueo de nervios periféricos y la anestesia raquídea.
 - (3) La mepivacaína tiene acciones similares a las de la lidocaína, pero causa menos somnolencia y sedación.
- c. Prilocaína
 - (1) La prilocaína tiene un inicio de acción intermedio y una duración de acción intermedia, como la lidocaína. Presenta actividad de vasoconstricción
 - (2) Este anestésico se usa para la anestesia raquídea; se utiliza en forma extensa, pero no por vía tópica o para la analgesia obstétrica.
 - (3) La prilocaína tiene acciones similares a las de la lidocaína.

(4) Puede causar methemoglobinemia (metabolitos de toluidina).

d. Bupivacaína

- (1) La bupivacaína tiene inicio lento y duración prolongada de acción.
- (2) Se usa para la anestesia por infiltración, regional, epidural y raquídea.
- (3) La bupivacaína tiene acciones similares a las de la lidocaína, pero con mayor cardiotoxicidad que otros anestésicos locales amídicos.

2. Ésteres

a. Procaína

- (1) La procaína tiene un inicio intermedio y una duración de acción breve.
- (2) La procaína se usa para la anestesia por infiltración.
- (3) Un metabolito, el PABA, puede limitar la eficacia de las sulfonamidas.

b. 2-Clorprocaína

- (1) La clorprocaína tiene un inicio de acción más rápido que la procaína y una duración breve. Es metabolizada muy rápido por la colinesterasa plasmática.
- (2) Se usa para la anestesia obstétrica.
- (3) La clorprocaína cuenta con menos informes de toxicidad que la procaína.

c. Cocaína (ver también X D)

- (1) La cocaína tiene un inicio de acción y una duración intermedios.
- (2) Se usa rara vez para la anestesia tópica de las membranas mucosas.
- (3) Induce vasoconstricción intensa.
- (4) Euforia, estimulación del SNC, taquicardia, inquietud, temblores, convulsiones y arritmias limitan su uso clínico.

d. Tetracaína

- (1) La tetracaína tiene un inicio de acción muy lento (> de 10 min) y es de larga duración.
- (2) La tetracaína se utiliza en especial para anestesia raquídea y en oftalmología.
- (3) Sus acciones son similares a las de la lidocaína.

E. Efectos adversos y toxicidad. Los efectos adversos de los anestésicos locales son en general una extensión de su acción terapéutica para bloquear los canales de sodio de la membrana neuronal. Suelen ser producto de sobredosis o inyección inadvertida en el sistema vascular. Es más probable que ocurran efectos sistémicos con la administración de los de clase amida.

1. SNC

- a.** Los efectos adversos en el SNC incluyen mareo, somnolencia, inquietud, acúfenos, temblores y trastornos visuales. La lidocaína y la procaína es posible que causen sedación y sueño.
- b.** A concentraciones sanguíneas altas, los anestésicos locales producen nistagmo, calosfríos, convulsiones tónico-clónicas, depresión respiratoria, coma y muerte.
- c.** Los efectos adversos del SNC se tratan por mantenimiento de las vías respiratorias permeables y ventilación asistida, diazepam IV para las convulsiones (o de manera profiláctica) y succinilcolina para suprimir las reacciones musculares.

2. Sistema cardiovascular

- a.** Ocurren efectos adversos en el sistema cardiovascular ante concentraciones plasmáticas relativamente mayores que las que los producen en el SNC.
- b.** La bradicardia aparece como resultado del bloqueo de los canales de sodio cardiacos y la depresión de la actividad del marcapaso.
- c.** Ocurre hipotensión por dilatación arteriolar y disminución de la contractilidad cardiaca.
- d.** Estos efectos adversos se tratan con soluciones IV y agentes vasopresores.

X. FÁRMACOS DE ABUSO

A. Un repaso

1. Los fármacos de abuso en general actúan en el SNC y modifican el estado mental del usuario, si bien algunos se usan para aumentar el desempeño físico.
2. El uso a largo plazo puede llevar a la aparición de tolerancia y el desarrollo de dependencia psicológica o física, o ambas.
3. Las complicaciones relacionadas con la administración parenteral del fármaco bajo condiciones no estériles o la coadministración de adulterantes son muy frecuentes (p. ej., tromboflebitis, abscesos locales y sistémicos, hepatitis viral, infección por VIH).

B. Definiciones

1. Abuso farmacológico es el uso no médico por autoadministración de una sustancia que es lesiva para el usuario. Los fármacos de abuso frecuente incluyen analgésicos opioides (p. ej., heroína), depresores generales del SNC (p. ej., etanol), inhalantes (p. ej., tolueno), óxido nitroso, nitrato de amilo, sedantes-hipnóticos (p. ej., alprazolam, diazepam), estimulantes del SNC (p. ej., cocaína, anfetaminas, nicotina), alucinógenos (p. ej., LSD, mezcalina, fenciclidina y marihuana).
2. Se llama drogadicción a la proclividad avasalladora de quien abusa del fármaco por la procuración de su uso.
3. Tolerancia es la menor intensidad de una respuesta a un fármaco después de su administración continua. Una dosis mayor a menudo puede producir el mismo efecto inicial.
 - a. **Tolerancia metabólica** (tolerancia farmacocinética): la velocidad de eliminación de un fármaco aumenta con su uso a largo plazo por estimulación de su propio metabolismo (autometabolismo).
 - b. **Tolerancia celular** (tolerancia farmacodinámica): adaptación bioquímica o ajuste homeostático de las células ante la presencia continua de un fármaco. El desarrollo de tolerancia celular puede deberse a un cambio compensatorio de la actividad de neurotransmisores específicos en el SNC, causada por modificación de sus concentraciones, almacenamiento o secreción, o a cambios en el número de actividad de sus receptores, o a ambas cosas.
 - c. **Tolerancia cruzada.** La tolerancia de un fármaco confiere al menos una tolerancia parcial ante otros de la misma clase.
 - d. La tolerancia a menudo, aunque no siempre, se relaciona con el desarrollo de dependencia física.
 - e. El grado de tolerancia varía considerablemente entre las diferentes clases de fármacos de abuso (p. ej., **cocaína >> marihuana**).
4. Por dependencia se hace referencia a la necesidad biológica de continuar ingiriendo un fármaco.
 - a. **Dependencia psicológica:** la necesidad compulsiva avasalladora de tomar un fármaco (conducta de búsqueda de un fármaco) para mantener una sensación de bienestar. La dependencia psicológica puede relacionarse con mayor actividad de la DA en el “sistema de recompensa cerebral” (incluye la vía dopaminérgica mesolímbica de la porción ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens y otras estructuras límbicas, que incluyen la corteza prefrontal y los sistemas límbico y motor). El desarrollo de dependencia psicológica, en general, precede al de dependencia física, pero no necesariamente lleva a ella.
 - b. **Dependencia física:** estado de hiperexcitabilidad placentero que se controla con la administración continua del fármaco de abuso. Se caracteriza por la presencia del síndrome de abstinencia.
 - (1) El **síndrome de abstinencia** se caracteriza por efectos que a menudo son opuestos a los de corto plazo del fármaco de abuso, y que suelen incluir la activación del sistema nervioso simpático. La gravedad del síndrome de abstinencia tiene relación directa con la dosis del fármaco, la duración de su uso y su velocidad de eliminación.
 - (2) El **síndrome de abstinencia** se precipita con la administración de un antagonista (p. ej., **naloxona**), tiene un inicio más explosivo y una duración más breve que la abstinencia por suspensión de la administración del fármaco de abuso.
 - (3) El desarrollo de dependencia física, cuyo mecanismo no se comprende bien, puede involucrar una contraadaptación a los mismos sistemas involucrados en el desarrollo de la tolerancia, incluida la mayor transcripción de enzimas clave.

(4) El grado de dependencia física varía en forma considerable entre los diferentes fármacos de abuso (**heroína** >> **marihuana**).

c. **Dependencia cruzada:** es la capacidad de un fármaco de sustituir a otro de la misma clase para mantener un estado de dependencia o prevenir el síndrome de abstinencia (p. ej., **diazepam** por etanol; **metadona** por heroína).

C. Depresores generales del SNC

1. Etanol

a. **Mecanismo de acción.** Se desconoce el mecanismo preciso de acción del etanol sobre el SNC. Entre muchas otras acciones, el etanol tiene un efecto directo sobre los receptores GABA_A para aumentar de manera aguda la acción inhibitoria del GABA en el SNC. También tiene un efecto inhibitorio de la activación por el glutamato de los receptores de NMDA-glutamato en el SNC.

b. Efectos agudos

(1) Depresión general del SNC

(a) **A concentraciones bajas a moderadas** en individuos no tolerantes (50 a 100 mg/dl), ocurre la inhabilitación de las vías inhibitorias del SNC (desinhibición), con el resultado de menor ansiedad y conducta desinhibida, con lenguaje mal articulado, ataxia, y alteración del juicio (embriaguez).

(b) **A concentraciones de moderadas a tóxicas** (100 a 300 mg/dl), ocurre una inhibición general del SNC dependiente de la dosis, con sedación creciente y depresión respiratoria, así como disminución de la agudeza mental y la función motora.

(c) **A concentraciones tóxicas** (> 300 mg/dl), la depresión del SNC puede dar lugar al coma, la depresión respiratoria intensa y la muerte. La **toxicidad aguda con depresión respiratoria** es una urgencia médica grave. El respaldo ventilatorio y la evitación de la aspiración del vómito pueden ser suficientes, pero el paciente tal vez requiera también el restablecimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos, tiamina para prevenir el síndrome Wernicke-Korsakoff, y el tratamiento de la hipoglucemia.

(2) **Depresión de la contractilidad miocárdica**, posiblemente causada por el metabolito del etanol, acetaldehído.

(3) Vasodilatación cutánea

(a) La vasodilatación cutánea se debe a probables efectos inhibitorios de los centros vasomotor y termorregulador.

(b) La hipotermia puede ser significativa en casos de sobredosis grave o en ambientes fríos.

(4) Ocurre **diuresis** por un aumento en el volumen del líquido plasmático y la inhibición de la secreción de hormona antidiurética en la hipófisis posterior.

(5) Los **efectos GI** incluyen aumento de la salivación, disminución de la motilidad GI, irritación GI, náusea y vómito ocasionales.

c. Efectos a largo plazo

(1) Hepatopatía

(a) La hepatopatía, manifiesta por un avance del hígado graso reversible a la hepatitis alcohólica, y a la cirrosis irreversible e insuficiencia hepática, constituye el efecto adverso más frecuente del consumo a largo plazo de etanol.

(b) Otros factores contribuyentes a la enfermedad hepática pueden incluir, disminución del glutatión como antioxidante de los radicales libres, daño a las mitocondrias y un fondo de desnutrición.

(2) **Neuropatía periférica** con parestesias de manos y pies.

(3) **Encefalopatía de Wernicke**, con ataxia, confusión, movimientos oculares anormales y **psicosis de Korsakoff** de alteración de la memoria, que a menudo es irreversible (**síndrome de Wernicke-Korsakoff**). Este efecto se relaciona con la **deficiencia de tiamina** secundaria a desnutrición.

(4) **Pancreatitis y gastritis.** El uso crónico de alcohol es una causa frecuente de pancreatitis,

producida en parte por erosión directa de las células acinares pancreáticas por el etanol. De manera similar, la acción directa del etanol puede erosionar el epitelio GI y disminuir las barreras de defensa de la mucosa GI con el resultado de hemorragia GI, gastritis, esofagitis y pancreatitis.

(5) Cardiopatía

- (a) Puede ocurrir **cardiomiopatía** por rotura de las membranas inducida por etanol, con disminución de la actividad mitocondrial entre otros efectos.
- (b) **Arritmias (y convulsiones)** pueden aparecer durante la ingestión descontrolada de etanol o durante su síndrome de abstinencia.
- (c) **Hipertensión**, que puede ser irreversible.
- (d) El consumo moderado a largo plazo de etanol puede atenuar el riesgo de cardiopatía coronaria, tal vez por aumento de las lipoproteínas de alta densidad, inducido por el etanol o por sus efectos antioxidantes o antiinflamatorios.

(6) Síndrome alcohólico fetal

- (a) El síndrome alcohólico fetal es resultado del abuso materno del etanol.
- (b) El síndrome alcohólico fetal se caracteriza por retardo del crecimiento, microcefalia, desarrollo deficiente de la coordinación, retardo mental y anomalías cardíacas congénitas.
- (c) Pueden ocurrir anomalías conductuales graves aún en ausencia de alteraciones morfológicas. También hay un aumento de la tasa de abortos espontáneos.
- (7) Otros efectos a largo plazo incluyen, anemia leve, hipoglucemia, ginecomastia, atrofia testicular y cáncer GI.

d. Propiedades farmacológicas

- (1) El etanol se absorbe muy rápido del estómago y el intestino delgado y se distribuye con rapidez en el agua corporal total. Su absorción se retrasa por la presencia de alimentos.
- (2) El etanol se oxida a concentraciones plasmáticas bajas hasta acetaldehído por acción de la enzima citosólica hepática, **deshidrogenasa alcohólica (DHA)**, con generación del dinucleótido de nicotina-adenina reducido (NADH). La DHA también se encuentra en el estómago y en el cerebro. A concentraciones sanguíneas más altas (> 100 mg/dl), el etanol también se oxida hasta acetaldehído por acción de enzimas microsomaes hepáticas. El acetaldehído se oxida adicionalmente por la **deshidrogenasa de aldehído** mitocondrial hasta acetato, que se fragmenta después hasta CO₂ y H₂O.
- (a) Las cifras plasmáticas de etanol alcanzadas con incluso una o dos bebidas alcohólicas da como resultado un metabolismo hepático que muestra una **cinética de orden cero** (por una saturación funcional de la DHA), de manera que la tasa de eliminación del etanol es independiente de la concentración plasmática, con un riesgo mayor de acumulación concomitante (en el adulto se degradan casi 6 a 8 g, equivalentes a 7.5 a 10 ml de alcohol cada hora).
- (b) Las **mujeres** muestran menor actividad de la DHA gástrica que los hombres, con el resultado de mayores concentraciones de alcohol en sangre después de la administración oral de una dosis similar. El cociente por lo general mayor de grasa: sangre en las mujeres también contribuye al mayor efecto del etanol.
- (c) Algunas **poblaciones asiáticas** presentan una disfunción genética de la deshidrogenasa de aldehído que aumenta su sensibilidad al etanol por la relativa mayor acumulación de acetaldehído.

e. Usos terapéuticos. El etanol se utiliza como antiséptico, como disolvente de otros fármacos y como tratamiento para prevenir la toxicidad producida por el metanol.

f. Interacciones farmacológicas/contraindicaciones

- (1) El etanol tiene una actividad adictiva y potencia de la depresión respiratoria y del SNC y ocasionada por otros fármacos que también presentan efectos depresores del SNC (**benzodicepinas, antihistamínicos, antipsicóticos, antidepresivos**).
- (2) El uso agudo de alcohol disminuye el metabolismo y aumenta los efectos de muchos fármacos debido a sus efectos inhibitorios sobre las enzimas microsomaes hepáticas.

- (3) El uso de etanol a largo plazo aumenta el metabolismo y, por lo tanto, disminuye el efecto de numerosos fármacos por inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P-450 (p. ej., **fenitoína, warfarina, barbitúricos**).
- (4) El uso de etanol está contraindicado durante el embarazo y en pacientes con úlceras gástricas, hepatopatía y trastornos convulsivos.

g. Tolerancia y dependencia

- (1) Se desarrolla **tolerancia** a los efectos intoxicantes y eufóricos del etanol con el uso a largo plazo. Dicha tolerancia tiene relación con la adaptación neuronal y también con un aumento del autometabolismo. Ocurre un grado menor de tolerancia a la acción potencialmente letal del alcohol. Hay tolerancia cruzada con otros depresores del SNC, incluidas benzodiacepinas y barbitúricos, pero no con los opioides.
- (2) Dependencia psicológica (ver líneas previas).
- (3) Dependencia física y síndrome de abstinencia.
 - (a) Se presentan **síntomas** durante 1 a 2 días, que incluyen ansiedad, aprehensión, irritabilidad, insomnio y temblor. Los casos más graves avanzan hasta signos de anorexia, náusea, vómito, hiperactividad autonómica, hipertensión, diaforesis e hipertermia. Los casos de máxima gravedad avanzan hasta el delirio (agitación, desorientación, modificación de la conciencia, alucinaciones visuales y auditivas e hiperexcitabilidad autonómica importante, también conocida como **“delirium tremens”**) y convulsiones.
 - (b) El **síndrome de abstinencia aguda** suele desaparecer en 3 a 7 días, pero puede poner en riesgo la vida de los individuos debilitados.
- (4) **Tratamiento del abuso del etanol.**
 - (a) Además del tratamiento de mantenimiento y nutricional (p. ej., restitución de tiamina) y con electrolitos, así como el respaldo psicológico a largo plazo, es posible que la terapéutica incluya la prevención o la reversión de las convulsiones con una benzodiacepina o **fenitoína**, y la administración de una benzodiacepina de acción prolongada (p. ej., **diazepam**), seguidas por disminución gradual de la dosis de etanol durante varias semanas.
 - (b) Rara vez se usa **disulfiram** como adyuvante del tratamiento supervisado del alcoholismo, si bien el cumplimiento es bajo.
 - (i) El disulfiram **inhibe a la deshidrogenasa del aldehído**, con el resultado de acumulación de concentraciones tóxicas de acetaldehído, náusea, vómito, rubor, cefalea, sudoración, hipotensión y confusión, que duran hasta 3 horas.
 - (ii) El disulfiram puede ser tóxico en presencia de pequeñas cantidades de alcohol (p. ej., aquellas presentes en algunos preparados OTC). Otros fármacos con actividad similar al disulfiram incluyen **metronidazol, sulfonilureas**, y algunas **cefalosporinas**.
 - (iii) El disulfiram se absorbe con rapidez, su efecto máximo requiere 12 horas. La eliminación del disulfiram es lenta, por lo que su acción puede persistir durante varios días.
 - (c) La **naltrexona**, un antagonista del receptor de opioides con eficacia por vía oral, **que atenúa el deseo compulsivo de etanol** y disminuye la tasa de recaídas del alcoholismo.
 - (d) El **acamprosato** disminuye la incidencia de las recaídas y prolonga la abstinencia del etanol. Actúa como inhibidor competitivo en el receptor NMDA de glutamato.

2. Metanol (alcohol de madera)

- a. El metanol es fragmentado por la DHA hasta formaldehído, que después se oxida hasta ácido fórmico, que es tóxico.
- b. El metanol produce visión borrosa y otras alteraciones visuales (“tormenta de nieve”) cuando se presenta la intoxicación. En la intoxicación grave, son frecuentes la bradicardia, la acidosis, el coma y las convulsiones.
- c. El tratamiento de la toxicidad del metanol incluye la administración de etanol para enlentecer la conversión de metanol en formaldehído (el etanol tiene mayor afinidad por la DHA). Además de otras medidas de sostén, se usa diálisis para retirar el metanol y se administra bicarbonato para remediar la

acidosis.

- d. El **fomepizol**, un inhibidor de la DHA que reduce la tasa de acumulación de formaldehído, también se usa para tratar la toxicidad del metanol (y del etilenglicol).

3. **Barbitúricos (secobarbital, pentobarbital, ácido γ -hidroxitútrico [GHB]) y benzodiacepinas** (ver también I F 1 y VIII C 1)

a. Efectos adversos, interacciones farmacológicas y contraindicaciones.

- (1) Los barbitúricos producen mareo a dosis hipnóticas; pueden interferir con el desempeño motor y mental.
- (2) Los barbitúricos potencian los efectos depresores de otros depresores del SNC o fármacos con dicha actividad, como los antidepresivos.
- (3) Los barbitúricos producen depresión respiratoria relacionada con la dosis, con hipoxia cerebral puede conducir al coma o la muerte. El tratamiento incluye ventilación, lavado gástrico, hemodiálisis, diuréticos osmóticos y (para el fenobarbital) alcalinización de la orina.
- (4) Se ha usado el ácido **GHB** como fármaco de “violación en una cita”.

b. **Tolerancia y dependencia**

(1) **Tolerancia**

- (a) La adaptación neuronal (tolerancia celular) y el aumento del metabolismo por inducción de enzimas microsomales hepáticas (tolerancia metabólica), contribuyen ambos al desarrollo de la tolerancia.
- (b) El abuso y la dependencia psicológicos son más probables con los fármacos de acción más corta y de eliminación más rápida (p. ej., **pentobarbital**).
- (c) Ocurre **tolerancia cruzada** con otros depresores del SNC, incluidos las benzodiacepinas y el **etanol**.

(2) **Dependencia física**

- (a). El **síndrome de abstinencia** al etanol se caracteriza por inquietud, ansiedad e insomnio. Los síntomas más graves incluyen temblor, hiperactividad autonómica, delirio y convulsiones tónico-clónicas que ponen en riesgo la vida.
- (b). Para una abstinencia más suave, se cambia a un agente sedante-hipnótico de acción más prolongada (p. ej., **clordiazepóxido o fenobarbital**) los barbitúricos de acción más breve.

D. Estimulantes de SNC

1. **Cocaína y anfetamina/metanfetamina** y dextroanfetamina [dexedrina]; también metilendioximetanfetamina [MDMA, “éxtasis”]

a. **Mecanismo de acción**

- (1) **La cocaína bloquea al transportador de DA** (DAT; también a los transportadores de norepinefrina y serotonina, TNE y SERT a dosis mayores) en el SNC inhibe la recaptura de DA en las terminaciones nerviosas de la vía mesolímbica, que incluye el centro de “recompensa cerebral”. El bloqueo de TNE también conduce a mayor actividad simpaticomimética
- (2) **La anfetamina aumenta la secreción de catecolaminas neuronales presinápticas**, incluidas DA y norepinefrina. La anfetamina también muestra alguna acción simpaticomimética directa e inhibe de manera débil la MAO.
- (3) **La MDMA** es más específica para SERT. Las reservas de serotonina se agotan rápido, tal vez de manera permanente.

b. **Propiedades farmacológicas**

- (1) La **cocaína** se inhala (aspiración nasal) o se fuma (forma de base libre) como “**crack**”; la **anfetamina** suele estar en la forma de metanfetamina, se toma por vía oral, se administra IV o se fuma, en la forma conocida como “**ice**”.
- (2) La administración repetida de cocaína IV a corto plazo o el acto de fumarla (conocido como “**juerga**” o “**corrida**”) produce una euforia intensa (“**desbandada**”) así como un mayor estado de alerta, autoconfianza y capacidad de concentración. Su uso también aumenta la actividad motora y la urgencia sexual y disminuye el apetito.

- (3) La MDMA suele tomarse por vía oral.
- (4) La cocaína tiene una duración de acción mucho más breve (~ 1 h) que la anfetamina.
- (5) La **cocaína** se degrada por las colinesterasas plasmática y hepática; los individuos con metabolismo genéticamente lento tienen mayor probabilidad de presentar efectos adversos graves. Un metabolito no enzimático, la **benzoilecgonina**, se puede cuantificar durante 5 días o más después de su consumo y se usa para detectar el uso de la cocaína.

c. Usos terapéuticos

- (1) La **cocaína** se usa como anestésico local para intervenciones quirúrgicas de nariz, oído y garganta. Es la única forma con actividad vasoconstrictora inherente (ver también IX D 2 c).
- (2) El **metilfenidato**, un congénere de anfetamina.
 - (a) **Trastorno de déficit de atención/hiperactividad; también la anfetamina.**
 - (b) **Narcolepsia.**

d. Cocaína y anfetamina a corto plazo y efectos adversos

- (1) Su administración repetida IV a corto plazo o el acto de fumarlas produce una **euforia** intensa así como mayor estado de alerta, confianza y capacidad de concentración. Su uso también aumenta la capacidad motora y de deseo sexual y disminuye el apetito. Pueden ocurrir efectos adversos durante este mismo periodo o por sobredosis y se deben a una actividad parasimpaticomimética excesiva. Estos efectos adversos incluyen los siguientes:
- (2) **Ansiedad, imposibilidad para dormir, hiperactividad, disfunción sexual** y una **conducta estereotípica** y a veces **peligrosa**, a menudo seguida por agotamiento (“caída estrepitosa”) con aumento del apetito y del sueño que presenta patrones alterados (el patrón de la resaca).
- (3) **Psicosis tóxica**
 - (a) La psicosis tóxica es notable por la presencia de paranoia, alucinaciones táctiles y auditivas.
 - (b) El trastorno suele ser reversible, pero quizá se haga permanente.
- (4) **Arteritis necrosante**
 - (a) La **anfetamina** produce arteritis necrosante.
 - (b) Este efecto a veces causa hemorragia cerebral e insuficiencia renal.
- (5) **Perforación del tabique nasal** por efectos vasoconstrictores de la “aspiración nasal” de **cocaína**.
- (6) **Toxicidad cardíaca** por el **cocaetileno** que se forma cuando se toman juntos cocaína y etanol.
- (7) **Anomalías fetales** y deterioro del aprendizaje infantil temprano por el uso materno de **cocaína**.
- (8) **Sobredosis**
 - (a) La sobredosis produce taquicardia, hipertensión, hipertermia y temblor.
 - (b) La sobredosis, en particular junto con la **cocaína** puede causar crisis hipertensivas con hemorragia **vascular cerebral** e IM.
 - (c) La sobredosis en algunas ocasiones produce convulsiones, vasoespasmo coronario, arritmias cardíacas, choque y muerte.

e. Tolerancia y dependencia de cocaína y anfetamina

- (1) Se desarrolla dependencia psicológica extremadamente fuerte a estos fármacos.
- (2) Es posible que aparezca tolerancia.
- (3) El síndrome de abstinencia incluye periodos prolongados de sueño, aumento del apetito, anergia, depresión y deseo compulsivo del fármaco.

f. MDMA (éxtasis) a corto plazo y efectos adversos

- (1) Aumenta los sentimientos de “intimidad” y “comprensión”.
- (2) Causa hipertermia, convulsiones y “el síndrome de serotonina”.
- (3) Durante su abstinencia puede haber depresión y/o agresión.

2. La **nicotina** es un constituyente del tabaco, junto con varios gases y material particulado.

a. Mecanismo de acción: la nicotina simula la acción de ACh en los colinorreceptores y nicotínicos de los ganglios, el músculo esquelético y en el SNC.

b. Propiedades farmacológicas

- (1) La nicotina se absorbe bien en el pulmón luego de fumarla y se distribuye con rapidez al SNC.
 - (2) La nicotina se degrada muy rápido en el hígado y tiene una semivida plasmática ($T_{1/2}$) de casi 1 hora.
 - (3) La nicotina puede causar náusea y vómito en etapas tempranas del tabaquismo. Aumenta la actividad psicomotora y la función cognitiva, incrementa la secreción de catecolaminas suprarrenales y hormona antidiurética (ADH), la presión arterial y la frecuencia cardíaca así como el tono y las secreciones GI.
- c. **Efectos adversos.** El uso de nicotina contribuye a los cánceres pulmonar, de la cavidad oral, vesical y del páncreas; a la enfermedad pulmonar obstructiva; a la arteriopatía coronaria; y a la enfermedad vascular periférica.
- d. **Tolerancia y dependencia**
- (1) Tolerancia
 - (a) La tolerancia a los efectos GI de la nicotina, se desarrolla con rapidez.
 - (b) La tolerancia en particular es celular; hay alguna tolerancia metabólica.
 - (2) Dependencia
 - (a) La nicotina produce una dependencia psicológica y física; aumenta la actividad de la DA en el núcleo accumbens.
 - (b) El síndrome similar al de abstinencia, índice de dependencia física, se presenta en 24 horas y persiste durante semanas o meses. Pueden ocurrir mareo, temblor, aumento de la presión arterial, deseo compulsivo de la sustancia, irritabilidad, ansiedad, inquietud, dificultad de concentración, somnolencia, cefalea, trastornos del sueño, aumento del apetito, manifestaciones GI, náusea y vómito.
- e. **Medicamentos y tratamientos de restitución**
- (1) **La nicotina polacrilex** es una **resina de nicotina** contenida en una goma de mascar que cuando se usa como sustituto tiene utilidad terapéutica para atenuar el síndrome de abstinencia de la nicotina, mientras el paciente presenta modificación conductual para superar la dependencia psicológica. Tiene un sabor desagradable y puede causar malestar gástrico, úlceras bucales y dispepsia.
 - (2) También se encuentra disponible un **parche transdérmico** de nicotina. La irritación cutánea local es un problema frecuente. Se dispone además de un nebulizador nasal de nicotina (que puede causar irritación nasal) así como una forma en inhalador, que puede causar irritación local de la boca y garganta. Debido a la sobredosis potencial de nicotina, debe usarse con precaución la goma o el parche que la contienen por los pacientes que siguen usando cigarrillos
 - (3) La **vareniclina** es un agonista parcial de los colinorreceptores nicotínicos que disminuye las acciones de la nicotina. Puede causar somnolencia y se ha relacionado con ideas suicidas.
 - (4) **Otros tratamientos farmacológicos disponibles** que se han usado con algún éxito incluyen **clorhidrina, nortriptilina y bupropión**, así como **selegilina**.

E. Alucinógenos (psicomiméticos)

1. **LSD (dietilamida del ácido d-lisérgico); mezcalina, psilocibina**

- a. El LSD es un fármaco sintético muy potente que cuando se ingiere por vía oral causa alteración de la conciencia, euforia, aumento del alerta sensorial (“expansión de la mente”), distorsiones de percepción y aumento de la introspección.
- b. Actúa en receptores 5-HT_{2A} de serotonina neuronales postsinápticos.
- c. La actividad simpaticomimética del LSD incluye dilatación pupilar, aumento de la presión arterial y taquicardia.
- d. **Los efectos adversos** del LSD incluyen alteración de la percepción y pensamientos de juicio erróneo, cambios en el sentido del tiempo, alucinaciones visuales, disforia, reacciones de pánico, suicidio (“malos viajes”), “remembranzas” y psicosis; el tratamiento incluye benzodiacepinas para la sedación.
- e. Se desarrolla con rapidez un alto grado de tolerancia de los efectos conductuales del LSD.

f. No ocurre dependencia física con estos alucinógenos.

2. **Fenciclidina (PCP, “polvo de ángel”)**

- a. La PCP es un anestésico de veterinaria usado inicialmente en los seres humanos, de tipo disociativo como la ketamina.
- b. La PCP se toma por vía oral o se administra IV; también se “aspira” por vía nasal y se fuma. Se considera una “droga de club”.
- c. Las acciones conductuales relacionadas con la PCP se creen relacionadas con su actividad de **antagonismo** con el aminoácido excitatorio, glutamato, **en los receptores de NMDA**.
- d. Las dosis bajas de PCP producen un estado similar al de intoxicación por alcohol. Las dosis altas producen euforia, alucinaciones, cambio de la imagen corporal y aumento de la sensación de aislamiento y soledad; también altera el juicio y aumenta la agresividad.
- e. Las sobredosis de PCP pueden causar convulsiones, depresión respiratoria, paro cardíaco y coma. El tratamiento de la sobredosis de PCP incluye mantenimiento de la ventilación, control de las convulsiones, disminución de los impulsos sensoriales y recursos terapéuticos dirigidos a las manifestaciones conductuales, que pueden incluir benzodiacepinas o fármacos antipsicóticos.

F. **Marihuana (cannabis) y dronabinol (marinol)**

1. El ingrediente activo en la marihuana es **Δ -9 tetrahidrocanabinol**; actúa en las terminales presinápticas como agonista para inhibir la adenilato ciclasa a través de receptores cannabinoides ligados a la proteína G. Por medio de desinhibición de las neuronas productoras de DA inhibe la actividad de las neuronas productoras de GABA en el área tegmentaria ventral (ATV).
 - a. **Los receptores CB₁ de canabinol**, que contribuyen a casi todos los efectos del SNC, se localizan en las áreas cognitivas motoras del cerebro. Se encuentran **receptores CB₂ de canabinol** en el sistema inmunitario, entre otros órganos periféricos.
 - b. **Anandamida y 2-araquidonilglicerol** son ligandos naturales derivados del ácido araquidónico que actúan en los receptores CB₁ presinápticos para disminuir la secreción de GABA y glutamato; no se ha definido su función fisiológica normal.
2. La marihuana casi siempre se fuma, pero se puede ingerir PO. Es muy liposoluble. Los efectos de fumarla son inmediatos y duran hasta 2 a 3 horas.
3. La **fase inicial del uso** de marihuana (la “elevación”) consta de euforia, risa incontrolable, pérdida del sentido del tiempo y mayor introspección. La **segunda fase** incluye relajación, un estado como de sueño, somnolencia y dificultad de concentración. A dosis extremadamente altas se ha observado psicosis aguda con despersonalización.
4. Los efectos fisiológicos de la marihuana incluyen aumento de la frecuencia de pulso y un enrojecimiento característico de la conjuntiva.
5. La marihuana y su análogo, el **dronabinol**, se usan en forma terapéutica para disminuir la presión intraocular como tratamiento del glaucoma, como antieméticos en la quimioterapia del cáncer y para estimular el apetito en los pacientes con SIDA. La **nabilona**, otro análogo de marihuana, se usa para tratar el dolor crónico.
6. La tolerancia es difícil de demostrar en el hombre, excepto en aquellos usuarios de altas dosis a largo plazo, en quienes se ha observado una forma leve de dependencia psicológica y física.
7. Los efectos adversos de la marihuana, algunos de ellos controvertidos, incluyen los siguientes:
 - a. Similares a los del tabaquismo de cigarrillos a largo plazo, incluida la enfermedad periodontal.
 - b. Exacerbación de paranoia o psicosis previas.
 - c. Síndrome amotivacional, que puede tener más relación con el tipo de personalidad del usuario.
 - d. Alteración de la memoria a corto plazo y trastornos del sistema inmunitario, del aparato reproductor y la termorregulación.

Sedantes-hipnóticos *Benzodiacepinas*

Alprazolam
Clonazepam
Cloracepato
Clordiazepóxido
Diazepam
Estazolam
Flurazepam
Lorazepam
Midazolam
Oxazepam
Prazepam
Quazepam
Temazepam
Triazolam

No benzodiacepinas

Buspirona
Eszopiclona
Zaleplon
Zolpidem

Agonista del receptor de melatonina

Ramelteon

Barbitúricos

Amobarbital
Pentobarbital
Secobarbital

Antagonistas del receptor de benzodiacepinas

Flumazenil

Farmacos antipsicóticos *Típicos*

Clorpromacina
Flufenacina
Haloperidol
Loxapina
Molindona
Perfenacina
Tioridacina
Tiotixeno
Trifluoperacina
Triflupromacina

Atípicos

Aripiprazol
Asenapina
Clozapina
Olanzapina
Paliperidona
Quetiapina
Risperidona

Ziprasidona

Otros

Pimocida

Proclorperacina

Fármacos antidepresivos *Antidepresivos tricíclicos*

Amitriptilina

Amoxapina

Clomipramina

Desipramina

Doxepina

Imipramina

Nortriptilina

Protriptilina

Trimipramina

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)

Citalopram

Escitalopram

Fluoxetina

Fluvoxamina

Paroxetina

Sertralina

Inhibidores selectivos de la recaptura de norepinefrina (INRS)

Desvenlafaxina

Duloxetina

Milnaciprán

Venlafaxina

Antagonistas de 5-HT₂ de serotonina

Nefazodona

Trazodona

Fármacos heterocíclicos atípicos

Bupropión

Maprotilina

Mirtazapina

Inhibidores de la oxidasa de monoaminas

Fenelcina

Tranilcipromina

Fármacos usados para tratar el trastorno bipolar

Carbamacepina

Divalproex

Lamotrigina

Litio

Topiramato

Ácido valpróico

Analgésicos opioides, antagonistas, y antitusivos *Analgesicos opioides*

Alfentanilo

Buprenorfina

Butorfanol
Codeína
Fentanilo
Hidrocodona (usada sólo en combinaciones de analgésicos)
Hidromorfona
Acetato de levometadil
Levorfanol
Meperidina
Metadona
Morfina
Nalbufina
Oxicodona
Oximorfona
Pentazocina
Propoxifeno
Remifentanilo
Sufentanilo
Tapentadol
Tramadol

Antagonistas de opioides

Alvimopan
Metilnaltrexona
Nalmefeno
Naloxona
Naltrexona

Agentes antidiarréicos

Difenoxina
Difenoxilato
Loperamida

Agentes antitusivos

Dextrometorfano

Fármacos antiparkinsonianos

Amantadina
Benztropina
Biperidina
Bromocriptina
Carbidopa
Carbidopa/levodopa/entacapona
Entacapona
Levodopa
Levodopa/carbidopa
Orfenadrina
Pramipexol
Prociclidina
Rasagilina
Ropinirol

Selegilina
Tolcapona
Trihexifenidilo

Fármacos usados para tratar la enfermedad de Alzheimer

Donepezil
Galantamina
Memantina
Rivastigmina
Tacrina

Fármacos antiepilépticos

Ácido valpróico
Carbamacepina
Clonazepam
Cloracepato
Diazepam
Etosuximida
Etotoína
Ezogabina
Felbamato
Fenitoína
Fenobarbital
Fensuximida
Fosfenitoína
Gabapentina
Lacosamida
Lamotrigina
Levetiracetam
Lorazepam
Mefenitoína
Metosuximida
Oxcarbacepina
Pregabalina
Primidona
Rufinamida
Stiripentol
Tiagabina
Topiramato
Trimetadiona
Vigabetrin
Zonisamida

Agentes anestésicos

Desflurano
Dexmedetomidina
Diazepam
Droperidol
Enflurano
Etomidato

Fospropofol
Halotano
Isoflurano
Ketamina
Lorazepam
Metohexital
Midazolam
Óxido
nitroso
Propofol
Sevoflurano
Tiopental

Anestésicos locales

Articaína
Benzocaína
Bupivacaína
Clorprocaína
Cocaína
Dibucaína
Diclonina
Etidocaína
Lidocaína
Mepivacaína
Picrato de butamben
Pramoxina
Prilocaína
Procaína
Proparacaína
Ropivacaína
Tetracaína

Medicamentos (selectos) para el abuso de fármacos

Opioides

Clonidina
L-acetilmetadol
Metadona

Etanol

Acamprosato
Clordiazepóxido
Diazepam
Disulfiram
Lorazepam
Naltrexona
Oxazepam
Tiamina

Metanol, etileneglicol

Etanol
Fomepizol

Nicotina

Bupropión

Sustitutos de nicotina

Vareniclina

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un hombre de negocios de 42 años de edad visita a un psiquiatra por lo que describe como un “problema muy molesto”. Ha notado dificultad para llegar al trabajo a tiempo por que regresa a su casa para asegurarse de que la puerta de la cochera esté cerrada. Empezó a levantarse 2 horas antes para facilitar estas obsesiones y compulsiones. Desde otros puntos de vista no presenta molestias adicionales. Al psiquiatra le preocupa que el paciente haya desarrollado un trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y le recomienda que pruebe con ¿cuál los siguientes fármacos?

- (A) Imipramina
- (B) Clomipramina
- (C) Atomoxetina
- (D) Propranolol
- (E) Desipramina

2. Un chofer de camión de 56 años de edad se encuentra con incapacidad por una lesión dorsal que presentó mientras hacía una entrega hace 3 meses. Ha recibido varios fármacos opioides pero continúa con “dolor dorsal fastidioso”. El algólogo que lo atiende decide intentar el uso de un anti-depresivo aprobado para el tratamiento del dolor crónico. ¿Cuál de los siguientes sería la opción?

- (A) Fluoxetina
- (B) Prometacina
- (C) Trazodona
- (D) Proclorperacina
- (E) Venlafaxina

3. Un hombre de 56 años de edad hace poco tuvo un infarto de miocardio (IM). Está tomando numerosos medicamentos, muchos con metabolismo por el sistema del citocromo P-450. Ahora acude con el psiquiatra por dificultad para dormir y disminución del apetito, y manifiesta que hace días “ya no disfruta del golf como antes”. Con el reconocimiento de que la depresión es frecuente en los pacientes que recién tuvieron un IM, el psiquiatra decide iniciar el tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS). Dados los múltiples medicamentos que usa ¿cuál ISRS debería evitar?

- (A) Fluoxetina
- (B) Tranilcipromina
- (C) Sertralina
- (D) Escitalopram
- (E) Fenilcina

4. El paciente de la pregunta anterior acude a consulta de seguimiento 6 meses después. Se inscribió en un club

de salud y ha bajado varios kilos de peso y nota “sentirse mejor mentalmente”. Sin embargo, al preguntarle señala que no ha regresado a las actividades que alguna vez disfrutó y que tampoco duerme o come bien. El psiquiatra recomienda aumentar la dosis de este inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS). El paciente admite de manera renuente que no ha estado tomando su medicamento por algunos de sus efectos secundarios. ¿Cuál es el más molesto de los siguientes?

- (A) Aumento de peso
- (B) Taquicardia
- (C) Cefalea
- (D) Disfunción sexual
- (E) Temblor

5. Un hombre de 36 años de edad fumó dos cajetillas de cigarrillos al día durante los últimos 20 años. Le preocupa que su salud se haya deteriorado y presenta una tos seca leve persistente. También señala que no quiere “tener cáncer y morir, como su padre”. Ha intentado el uso de parches de nicotina sin éxito y desea saber si hay alguna “píldora” que podría usar ¿Qué fármaco podría recomendar el médico?

- (A) Mirtazapina
- (B) Citalopram
- (C) Fenelcina
- (D) Buspirona
- (E) Bupropión

6. Un hombre de 23 años de edad es llevado al servicio de urgencias después de encontrarlo desnudo caminando por las calles y proclamándose como “el hijo de Dios”. Su estudio toxicológico de la orina resulta negativo para fármacos ilícitos y alcohol. Durante la entrevista con el psiquiatra de guardia muestra logorrea y cambia de un tema a otro. El médico recomienda iniciar el tratamiento con litio por manía aguda. ¿Cuál de los siguientes efectos se relaciona con el uso de litio?

- (A) Retención urinaria
- (B) Disminución de peso
- (C) Temblor fino
- (D) Un amplio margen terapéutico
- (E) Hipertiroidismo

7. Un residente de primer año de cirugía ha rotado por numerosos servicios quirúrgicos incluyendo cirugía general, cirugía cardiotorácica, urología, oncología quirúrgica, traumatología quirúrgica y cirugía colorrectal. Se ha vuelto rutinario para él ordenar de manera liberal morfina para el control del dolor. Sin embargo ¿cuál de los siguientes es una contraindicación absoluta del uso de opioides?

- (A) Lesión torácica cerrada
- (B) Infarto de miocardio
- (C) Edema pulmonar agudo
- (D) Cólico renal
- (E) Cólico biliar

8. Un niño de 5 años de edad ingresa al hospital con fiebre ligera y una tos persistente que ha causado crisis de vómito después de ataques prolongados de tos. Su cultivo de secreción faríngea es negativo, la fiebre se resolvió y lo que queda es una ligera tos seca. Se da de alta del hospital por el pediatra, quien recomienda un antitusivo opioide de venta libre. ¿Cuál de los siguientes prescribiría?

- (A) Tramadol
- (B) Difenoxilato
- (C) Loperamida

- (D) Dextrometorfano
- (E) Naloxona

9. Un residente de anestesia enfrenta su primer caso solo. Los cirujanos están preparando el abdomen para su incisión eventual cuando el médico a cargo ingresa al quirófano y pregunta al residente de anestesia si ya se encuentra anestesiado el paciente. ¿Cuál de los siguientes es el signo más confiable de que se alcanzó una anestesia quirúrgica?

- (A) Analgesia
- (B) Amnesia
- (C) Pérdida del estado de vigilia
- (D) Máxima dilatación pupilar
- (E) Pérdida del reflejo de parpadeo

10. Un paciente de 16 años de edad consulta a su dentista para una revisión sistemática, quien encuentra que sus muelas del juicio están importantemente impactadas y necesitan extirparse. El cirujano maxilofacial a quien es enviado planea usar un agente con buenas propiedades analgésicas y sedantes, pero que no cause relajación del músculo esquelético. ¿Qué agente tiene esas propiedades ideales?

- (A) Enflurano
- (B) Óxido nitroso
- (C) Tiopental
- (D) Halotano
- (E) Isoflurano

11. Un niño de 6 años de edad que se lesionó de manera grave cuando se incendió su casa presenta quemaduras de tercer grado en casi 40% del cuerpo. Ha pasado muchos meses sometido a múltiples procedimientos de injerto de piel. Para ayudar a disminuir el dolor asociado con los cambios de apósitos recibe ketamina IV. Con ¿cuál de las siguientes reacciones adversas se ha relacionado este fármaco?

- (A) Irritación de las vías respiratorias
- (B) Sensibilización cardíaca a las catecolaminas
- (C) Disminución del gasto cardíaco
- (D) Hipertermia maligna
- (E) Distorsión de la realidad y sueños aterradorantes

12. Un paciente acude al otorrinolaringólogo con manifestaciones de sinusitis recurrente. El médico decide realizar una intervención quirúrgica de los senos paranasales para desbridar el tejido cicatricial. Durante el procedimiento el cirujano decide usar un agente con buenas propiedades anestésicas locales y vasoconstrictoras. ¿Qué agente puede usarse? (A) Cocaína

- (A) Cocaína
- (B) Procaína
- (C) Tetracaína
- (D) Lidocaína
- (E) Mepivacaína

13. Una mujer de 28 años de edad con alcoholismo se da cuenta que está embarazada después de que no presentó sus últimos dos periodos menstruales. Tuvo una mala atención prenatal y dejó de acudir a muchas de sus citas. El neonatólogo que atendió a su recién nacido se enteró de que la madre no evitó su abuso cuantioso frecuente y usual de etanol durante el embarazo. ¿Cuál de las siguientes es la consecuencia más probable de tal abuso durante el embarazo para el hijo?

- (A) Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y dificultades auditivas conforme crece el niño

- (B) Espina bífida y defectos orofaciales
- (C) Hemorragia y defectos de la formación ósea fetal
- (D) Microcefalia, retardo del crecimiento y defectos cardíacos congénitos
- (E) Retardo del crecimiento, microcefalia y anomalías craneofaciales

14. Un adolescente de 16 años es llevado al servicio de urgencias a las 4:00 am por sus amigos, que manifiestan que se encontraba en una fiesta desenfundada toda la noche, agitado, hiperactivo e hipersexual. El médico indaga que tomó varias píldoras de lo que sus amigos creen que era “éxtasis” (metilendioximetanfetamina). ¿Cuál de los siguientes describe el mecanismo de acción de esta droga?

- (A) Actividad antagonista en el receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA) del ácido glutámico
- (B) Unión al receptor de canabino CB1
- (C) Aumento de la secreción de dopamina y norepinefrina
- (D) Similar al de la acetilcolina
- (E) Agonista de los receptores de serotonina postsinápticos

15. Un abogado de 31 años de edad es trasladado al servicio de urgencias después de que se colapsó en una fiesta. Refiere dolor torácico y en el electrocardiograma mostró fibrilación ventricular, por lo que se sometió a cardioversión. Una revisión primaria del paciente mostró ausencia de traumatismos, con excepción de una perforación del tabique nasal. Un amigo íntimo acompañó al paciente y refiere que estaba “utilizando una sustancia ilícita en la fiesta”. ¿Cuál de las siguientes es la más probable?

- (A) Fenciclidina (PCP)
- (B) Ácido γ hidroxibutírico (GHB)
- (C) Dietilamida del ácido lisérgico (LSD)
- (D) Cocaína
- (E) Marihuana

Respuestas

1. **La respuesta es B.** La clomipramina, un antidepresivo tricíclico (ATC) que inhibe la recaptura de serotonina, así como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), se usan para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). La imipramina es un agente tricíclico que se usa rara vez para suprimir la enuresis en los niños y que se degrada hasta otro ATC, la decipramina. La tomoxetina es un inhibidor selectivo del transportador de recaptura de norepinefrina y que se usa en el tratamiento de los trastornos con déficit de atención. El propranolol es un bloqueador β usado para tratar la hipertensión y otros trastornos cardiovasculares.
2. **La respuesta es E.** La venlafaxina y algunos antidepresivos tricíclicos se usan en el tratamiento del dolor crónico. La prometacina y la proclorperacina son dos bloqueadores del receptor de dopamina sin actividad antipsicótica, usados para tratar náusea y vómito. La trazodona es un antidepresivo atípico altamente sedante y que se ha relacionado con hipotensión ortostática y priapismo. La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS). Los ISRS no constituyen un tratamiento eficaz del dolor crónico.
3. **La respuesta es A.** Fluoxetina y paroxetina inhiben al citocromo P-450 y, por lo tanto, necesitan usarse con precaución ya que pueden potenciar la acción de otros fármacos con metabolismo por ese sistema. La tranilcipromina y la fenelcina son inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) que cuando son usados junto con ISRS pueden causar un “síndrome serotoninérgico”, potencialmente fatal. La sertralina y el escitalopram son dos ISRS sin metabolismo por el sistema P-450 y podrían ser buenas opciones para este individuo.

4. **La respuesta es D.** La disfunción sexual es una manifestación frecuente del uso de ISRS que se presenta en hasta 40% de los pacientes y una causa líder de falla en la adherencia terapéutica. La disminución de peso suele experimentarse inicialmente con los ISRS y algunas personas pueden, en un momento dado, aumentar de peso. La cefalea se asocia con los ISRS, aunque a menudo es transitoria. El temblor y la taquicardia son efectos secundarios más comunes con los ATC.
5. **La respuesta es E.** El bupropión es un antidepresivo heterocíclico atípico útil como auxiliar en el tratamiento del tabaquismo. La metazapina es otro agente atípico usado en el tratamiento de la depresión, que bloquea los receptores de serotonina y adrenérgicos α . La fenelcina es un IMAO usado a veces para la depresión. El citalopram es un ISRS que, por lo general, no se usa para el tratamiento del tabaquismo. La buspirona es un fármaco contra la ansiedad, útil en situaciones donde se favorecen los agentes no sedantes.
6. **La respuesta es C.** El uso de litio se relaciona con un temblor fino, que a menudo puede ser tratado en forma exitosa con bloqueadores β . El litio se relaciona con polidipsia y poliuria, no con la retención urinaria. De manera similar, las otras opciones son opuestas a lo que pudiese esperarse con el uso del litio, ya que los pacientes experimentan aumento de peso e hipotiroidismo. El litio tiene un estrecho margen terapéutico con dosis útiles no muy alejadas de las tóxicas.
7. **La respuesta es A.** Los opioides están contraindicados en casos de traumatismo cefálico, ya que aumenta la presión vascular cerebral y puede causar hemorragia, herniación del encéfalo, o ambas. La morfina se usa durante el IM ya que disminuye la precarga del corazón y el dolor torácico. La morfina también se usa para disminuir la disnea asociada con el edema pulmonar agudo. Tanto el cólico renal, dolor por el paso de un cálculo a través del uréter, como el cólico biliar, que es un dolor similar asociado con el paso de cálculos biliares a través de los canales, se tratan bien con morfina.
8. **La respuesta es D.** El dextrometorfano es un isómero de opioide disponible de venta libre como remedio para la tos. No tiene propiedades analgésicas y sí un potencial de uso limitado a las dosis recomendadas. El tramadol es un agonista débil de receptores μ de opioides que también bloquea la recaptura de serotonina y norepinefrina y se usa para el dolor neuropático. El difenoxilato es un opioide que combinado con atropina se da PO para tratar la diarrea. La loperamida es un opioide que no cruza la barrera hematoencefálica y que también se usa para evitar la diarrea. La naloxona es un antagonista de opioides usado para revertir los efectos de la sobredosis de opioides.
9. **La respuesta es E.** La pérdida del reflejo de parpadeo y un patrón de respiración regular y profundo son los índices más confiables de la etapa III o de anestesia quirúrgica. La analgesia y la amnesia son características de la analgesia en etapa I, en tanto la pérdida del estado de vigilia se relaciona con la etapa II de la anestesia. La máxima dilatación pupilar también se presenta durante la anestesia de la etapa III, pero más cerca del avance a la etapa IV, etapa indeseable que está relacionada con insuficiencia respiratoria y cardiovascular.
10. **La respuesta es B.** El óxido nitroso es un gas anestésico con buenas propiedades analgésicas y sedantes, sin efectos relajantes del músculo esquelético. Se puede usar junto con otros agentes inhalatorios disminuyendo su concentración y, por lo tanto, sus efectos secundarios. El enflurano produce anestesia, hipnosis y relajación muscular, y al igual que los otros, es muy irritante. El tiopental es un barbitúrico de acción demasiado breve para esta aplicación. El halotano tiene un olor placentero y produce inducción suave y relativamente rápida, pero deprime el gasto cardíaco y puede causar una hepatotoxicidad impredecible. El isoflurano se relaciona con inducción y recuperación del halotano más rápidas y puede tener algunos beneficios en pacientes con cardiopatía isquémica.
11. **La respuesta es E.** La ketamina es un anestésico disociativo relacionado con la fenciclidina (PCP) y se cree que bloquea los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del ácido glutámico. Su uso se relaciona con percepción alterada de la realidad, sueños aterradorantes y delirio, más frecuentes en los adultos. La hipertermia maligna se puede asociar con cualquiera de los anestésicos inhalados, como el halotano, en individuos con susceptibilidad genética. El halotano y el isoflurano no sensibilizan al corazón a las catecolaminas. La desfluramina es especialmente irritante para las vías respiratorias y el enflurano puede

disminuir el gasto cardiaco.

- 12. La respuesta es A.** La cocaína es ideal para tales operaciones quirúrgicas, por su actividad tópica; no requiere la adición de epinefrina ya que tiene actividad vasoconstrictora intrínseca que ayuda a la hemostasia. A semejanza de la cocaína, tanto procaína como tetracaína son compuestos de tipo éster; sin embargo, la procaína no tiene actividad tópica y la tetracaína se usa en particular para la anestesia raquídea y los procedimientos oftalmológicos. La lidocaína es un anestésico amídico preferido para bloqueos infiltrativos y anestesia epidural. La mepivacaína es otro anestésico local amídico, aunque sin actividad tópica, que a semejanza de todos esos agentes, actúa por bloqueo de los canales del sodio.
- 13. La respuesta es D.** El síndrome alcohólico fetal es la principal causa de anomalías congénitas, en especial microcefalia, retraso del crecimiento y defectos cardiacos congénitos. El desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y las dificultades de aprendizaje son más comunes con el uso materno de cocaína durante el embarazo. La espina bífida y los defectos orofaciales se relacionan con el uso del ácido valproico durante el embarazo y el anticonvulsivo fenitoína se relaciona con retardo del crecimiento fetal, la microcefalia y las anomalías craneofaciales. La hemorragia y las malformaciones óseas fetales son consecuencia del uso de warfarina durante el embarazo.
- 14. La respuesta es C.** como otras anfetaminas, el éxtasis aumenta la secreción de dopamina y norepi nefrina. Su uso suele relacionarse con fiestas “desenfrenadas”. La fenciclidina (PCP) es un antagonista del receptor *N*-metil-d-aspartato (NMDA) del ácido glutámico que causa euforia y alucinaciones. La marihuana produce euforia, risa incontrolable, pérdida de la percepción del tiempo y aumento de la introspección. Se une al receptor CB-1 de canabinol. La nicotina es un poderoso estimulante presente en los productos de tabaco y actúa simulando los efectos de la acetilcolina sobre los colinorreceptores nicotínicos. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un agonista de los receptores de serotonina postsinápticos.
- 15. La respuesta es D.** La cocaína es cardiotóxica y puede causar arritmias que ponen en riesgo la vida. Estos efectos son más frecuentes cuando también se consume alcohol. La cocaína causa vasoconstricción y su aspiración por la nariz produce en un momento dado necrosis y perforación del tabique nasal. El ácido γ hidroxibutírico (GHB) es un barbitúrico que se usa como fármaco del “violador”. La dietilamina del ácido lisérgico (LSD) causa aumento de la percepción sensorial, distorsiones de las sensaciones y alteración de la conciencia. La fenciclidina (PCP) puede causar euforia, alucinaciones y mayor sentido de aislamiento y soledad, así como incremento de la agresión. La marihuana causa euforia, pérdida de la percepción del tiempo y mayor introspección.

I. HISTAMINA Y ANTIHISTAMÍNICOS

A. Histamina (figura 6-1). Es una molécula pequeña producida por la descarboxilación del aminoácido histidina; la reacción es catalizada por la enzima L-histidina descarboxilasa, que requiere del fosfato de piridoxal.

1. Síntesis

- a. La histamina se encuentra en muchos tejidos, incluidos los cerebrales; se almacena y encuentra en mayores cantidades en células cebadas y basófilos. Las primeras, sobre todo abundantes en el sistema respiratorio, la piel (en especial en manos y pies), el sistema gastrointestinal (GI) y los vasos sanguíneos, almacenan histamina en gránulos unidos dentro de un complejo con heparina, trifosfato de adenosina (ATP) y una proteína ácida.
- b. Puede ocurrir **secreción** de histamina por dos procesos.
 - (1) **Reacción de desgranulación dependiente de Ca^{2+} y energía.** La secreción de histamina por las células cebada es inducida por fijación de la inmunoglobulina E (IgE) a las células cebadas (sensibilización) y la exposición subsiguiente a un antígeno específico; la activación del complemento (mediada por las inmunoglobulinas G o M) puede también inducir la desgranulación.
 - (2) **Secreción independiente de Ca^{2+} y energía (desplazamiento).** Es inducida por fármacos como morfina, tubocurarina, guanetidina y antibióticos amínicos. Además, el daño de las células cebadas por agentes nocivos, como venenos o traumatismos mecánicos, puede dar lugar a la secreción de histamina.

2. Mecanismo de acción

a. Receptores de histamina (H_1)

- (1) Se encuentran receptores H_1 en el cerebro, el corazón, los bronquios, el sistema GI, el músculo liso vascular y los leucocitos.
- (2) Los receptores H_1 están unidos a membranas y acoplados con proteínas G, en particular $\text{G}_{q/11}$, y su activación produce un aumento de la actividad de las fosfolipasas A_2 y D, incremento en el diacilglicerol y el Ca^{2+} intracelular, así como del guanosina 5' monofosfato cíclico (GMPc).
- (3) La activación de los receptores de H_1 en el cerebro incrementa el estado de alerta.
- (4) La activación de receptores H_1 en los vasos sanguíneos causa vasodilatación y aumento de la permeabilidad.
- (5) La activación de receptores H_1 , por lo general, estimula al músculo liso no vascular.

b. Receptores de histamina (H_2)

- (1) Los receptores H_2 están unidos a la membrana; se encuentran en el cerebro, el corazón, el músculo liso vascular, los leucocitos y las células parietales.
- (2) La respuesta de los receptores H_2 está acoplada vía $G\alpha_s$ para aumentar la producción de AMP cíclico (AMPC).

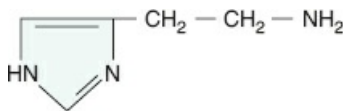


FIGURA 6-1. Estructura de la histamina.

- (3) La activación de los receptores H_2 aumenta la producción de ácido en el estómago, causa vasodilatación y, en general, relaja el músculo liso.
- c. Los receptores H_3 y H_4 de histamina se localizan en el cerebro, las células hematopoyéticas y el timo. No hay fármacos aprobados que actúen a través de estos receptores, pero se trata de un tema muy activo de investigación.

B. Agonistas de histamina

1. **Prototipos.** Estos agentes incluyen **histamina**, **betahistina** e **impromidina**.
 - a. El **betazol** tiene una actividad aproximadamente 10 veces mayor en los receptores H_2 que en los H_1 .
 - b. La **impromidina** es un agente de investigación cuyo cociente de actividad H_2 : H_1 es de casi 10 000:1.
 - c. El **metimepip** es un agonista específico de los receptores H_3 .
2. **Usos.** Los usos de los agonistas de histamina son sobre todo para el diagnóstico. Estos agentes se utilizan en las **pruebas de alergia** para determinar la sensibilidad a la histamina y en la **prueba de la función secretora gástrica** (han sido sustituidos en gran parte para este uso por la **pentagastrina**, un análogo peptídico sintético de la gastrina, con menos efectos adversos).
3. **Efectos adversos.** Pueden ser bastante graves; incluyen rubor, una sensación ardorosa, hipotensión, taquicardia y broncoconstricción.

C. Los antagonistas del receptor de histamina (H_1) son inhibidores competitivos del receptor H_1 (ver tabla 6-1).

1. Clasificación

- a. Los agentes de primera generación incluyen **clorfeniramina**, usada con mayor frecuencia en remedios para la gripe, **difenhidramina**, **dimenhidrinato**, usados en preparaciones contra la cinetosis; la **doxilamina** se encuentra en el mercado sólo como auxiliar para dormir y meclizina y prometacina se usan casi de manera exclusiva como antieméticos. Como clase, estos agentes son liposolubles, cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica y tienen acciones significativas en el SNC, mediadas en gran parte por su actividad anticolinérgica.

t a b l a		6-1	Principales propiedades farmacológicas de los antagonistas del receptor H ₁			
Clase de fármaco	Prototipo	Duración de acción (h)	Potencia antihistamínica	Potencia anticolinérgica	Potencia antiemética	Efecto sedante
Agentes de primera generación						
Alquilaminas	Clorfeniramina	4-25	+++	++	Marginal	+
Etanolaminas	Difenhidramina	4-6	++	+++	+++	+++
	Dimehidrinato	4-8	++	++	+	+++
	Clemastina	10-24	++	++	+	+
Etilendiaminas	Pirilamina	4-6	+	++	Marginal	+
Piperacinas	Ciclicina	4-24	++	++	+++	+
Fenotiacinas	Prometacina	4-24	+ / +++	+++	++++	+++
Metilpiperidinas	Ciproheptadina	6-8	++	++	++	++
Agentes de segunda generación						
Alquilaminas	Acrivastina	6-8	++++	Marginal	Nula	Marginal +
Piperacinas	Cetiricina	12-24	++++	+	Marginal	14%
	Levocetiricina	12-24	++++	+	Marginal	6%
Piperidinas	Loratadina	24	++	Nula	Nula	8%
	Desloratadina	24	++++	Nula	Nula	2.1%
	Fexofenadina	12	++++	Nula	Nula	1.3%

b. Los agentes de segunda generación incluyen loratadina, desloratadina y clemastina, que se diseñaron para tener una liposolubilidad muy disminuida y mala penetración del SNC. Presentan poca o ninguna actividad anticolinérgica y una sedación bastante disminuida en comparación con los agentes previos. La desloratadina es el metabolito activo de la loratadina y tiene una afinidad casi 15 veces mayor por el receptor H₁ que por el compuesto original.

2. Propiedades farmacológicas (tabla 6-1)

- Los antagonistas del receptor de histamina (H₁) se absorben bien después de su administración oral. Sus efectos suelen observarse en 30 minutos (con un máximo en 1 a 2 h); la duración de acción de los compuestos de primera generación es de 3 a 8 h y de 3 a 24 h para los de segunda generación.
- Los antagonistas del receptor de H₁ son liposolubles; casi todos los agentes de primera generación cruzan la barrera hematoencefálica, una propiedad disminuida, aunque no eliminada, en los agentes de segunda generación.
- Los antagonistas del receptor H₁ tienen metabolismo hepático; pueden inducir enzimas micro-sómicas y alterar su propio metabolismo y el de otros fármacos.

3. Acciones farmacológicas

- Muchos antagonistas del receptor H₁, en especial difenhidramina y pirilamina, tienen actividad antimuscarínica-anticolinérgica.
- La mayor parte de estos agentes es eficaz como anestésico local, tal vez por bloqueo de los canales del sodio en los tejidos excitables. **Dimenhidrinato** y **prometacina** son potentes anestésicos locales.
- Los antagonistas del receptor H₁ contrarrestan la contracción del músculo liso bronquial inducida por la histamina y tienen alguna utilidad en el broncoespasmo alérgico.
- Estos agentes bloquean la acción de vasodilatación de la histamina.
- Los antagonistas del receptor H₁ inhiben el incremento de la permeabilidad capilar inducido por la histamina.
- Estos agentes bloquean la secreción de moco y la estimulación de los nervios sensoriales.
- Los antagonistas del receptor H₁, en especial los agentes de primera generación, con frecuencia causan depresión del SNC (marcada por sedación, disminución del estado de alerta y menor apetito). En niños y algunos adultos, estos agentes estimulan al SNC.

4. Usos terapéuticos

- a. **Tratamiento de las rinitis y conjuntivitis alérgicas.** La clemastina tiene aprobación de la FDA de uso para el tratamiento de la rinorrea. Muchos antihistamínicos se usan para tratar el resfriado común, con base en sus propiedades anticolinérgicas, pero su eficacia es poco notoria. La difenhidramina también tiene un efecto antitusivo no mediado por antagonismo del receptor H_1 .
- b. **Tratamiento de la urticaria y la dermatitis atópica**, incluidas las ronchas.
- c. **Sedantes.** Varios (**doxilamina, difenhidramina**) se encuentran en el mercado como auxiliares para dormir, de venta libre.
- d. Prevención de la **cinetosis**.
- e. Supresores del apetito.

5. **Efectos adversos** (disminuidos en forma significativa con los agentes de segunda generación)

- a. Los agonistas del receptor H_1 producen sedación (en sinergismo con el alcohol y otros depresores), mareo y pérdida del apetito.
- b. Estos agentes pueden causar malestar GI, náusea y estreñimiento o diarrea.
- c. Los antagonistas del receptor H_1 producen efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa y retención urinaria).
- d. Dos antagonistas H_1 de segunda generación, astemizol y terfenadina (un profármaco de la fexofenadina) se discontinuaron o retiraron del mercado porque se relacionaron con prolongación de Q-T y taquicardias ventriculares.

D. **Antagonistas del receptor de histamina (H_2)** (ver también Capítulo 8 III C 1)

1. Los antagonistas del receptor de histamina (H_2) incluyen a **cimetidina ranitidina, famotidina, y nizatidina**.
2. Estos agentes son antagonistas competitivos del receptor H_2 con predominio en las células parietales gástricas.
3. Los antagonistas del receptor H_2 se usan en el tratamiento de trastornos GI, incluidas pirosis e indigestión inducida por ácido.
4. Estos agentes promueven **la cicatrización de úlceras gástricas** y duodenales y se usan para tratar estados **hipersecretorios**, como el síndrome de **Zollinger Ellison**.

E. **Las cromonas: cromolín y nedocromil sódico**

1. Son sales con mala absorción. Deben administrarse por **inhalación**.
2. Inhiben la secreción de histamina y otros autacoides en las células cebadas.
3. Se usan **de manera profiláctica para el tratamiento del asma y no revierten el broncoespasmo**.
4. Estos agentes producen **pocos efectos adversos**, que suelen confinarse al sitio de aplicación e incluyen **faringitis y boca seca**.
5. El nedocromil sódico parece ser más eficaz que el cromolín para disminuir el **broncoespasmo** causado por el ejercicio o el aire frío.

II. SEROTONINA Y SUS ANTAGONISTAS

A. **Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)**

1. **Biosíntesis y distribución**

- a. La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido L-triptófano por hidroxilación y descarboxilación.
- b. Casi 90% de la serotonina se encuentra en las células enterocromafines del sistema GI. Gran parte de 10% restante se encuentra en las plaquetas; hay pequeñas cantidades en otros tejidos, incluidos los del cerebro. Las plaquetas adquieren serotonina de la circulación a través de su paso por el intestino, por un mecanismo de recaptura altamente activo y específico.

- c. La serotonina se almacena en gránulos, como un complejo con ATP.
 - d. El principal producto de desintegración de la serotonina es el ácido **5-hidroxiindol acético**. **La serotonina es también precursora de la melatonina**.
2. **Mecanismo de acción.** La serotonina actúa en varias clases de receptores de 5-HT que se localizan en las neuronas celulares de muchos tejidos:
- a. **5-HT₁** (los subtipos 5-HT_{1A} a 5-HT_{1E}, HT_{1P}). Los receptores de 5-HT₁ se acoplan con una inhibición del AMPc; su estimulación produce contracción del músculo liso arterial, en especial en la circulación carotídea y craneal. En los sitios presinápticos se inhibe la secreción neuronal de serotonina.
 - b. **5-HT₂** (subtipos 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C}). Los receptores de 5-HT₂ están acoplados con un aumento de la actividad de la fosfolipasa C; su estimulación causa contracción del músculo liso vascular e intestinal e incrementa la microcirculación y permeabilidad vascular. La estimulación de este receptor en la membrana plaquetaria causa agregación de los trombocitos; en el SNC, este receptor media efectos alucinógenos.
 - c. Los receptores **5-HT₃** están acoplados a un canal iónico con compuerta de ligando. La estimulación de este receptor en el área postrema causa náusea y vómito; la estimulación de las neuronas sensoriales periféricas causa dolor.
 - d. **Los receptores 5-HT₄** aumentan el AMPc; en el sistema GI estos receptores median un aumento de la secreción y el peristaltismo.
 - e. Se expresan receptores **5-HT_{5a,b}** en el cerebro y están acoplados a una disminución del AMPc.
 - f. Los receptores **5-HT₆** y **5-HT₇** expresados en el cerebro se acoplan por un aumento del AMPc. Los receptores de 5-HT₆ parecen involucrados en la ansiedad y la función cognitiva. Los receptores 5-HT₇ participan en la termorregulación, memoria y aprendizaje, y el procesamiento nociceptivo.

B. Agonistas de serotonina (ver tabla 6-2)

1. Buspirona

- a. Es un agonista relativamente específico del receptor de 5-HT_{1A}, con débil antagonismo del receptor de dopamina.

t a b l a 6-2 Fármacos que interactúan con los receptores de serotonina		
Fármaco	Receptor	Acción
Buspirona	Agonista de 5-HT _{1a}	Ansiolítico
Sumatriptán	Agonista de 5-HT _{10,18,1F}	En la migraña aguda
Almotriptán	Agonista de 5-HT _{10,18,1F}	En la migraña aguda
Dolasetrón	Antagonista de 5-HT ₃	Antiemético
Granisetrón	Antagonista de 5-HT ₃	Antiemético
Ondansetrón	Antagonista de 5-HT ₃	Antiemético
Abocetarón	Antagonista de 5-HT ₃	En el síndrome de intestino irritable
Risperidona	Antagonista de 5-HT _{2A,2C} (y antagonista D ₂)	Antisicótico atípico

- b. La buspirona es útil para el tratamiento del **trastorno de ansiedad**, en especial el generalizado.
 - c. Puede ser útil para el tratamiento de la agitación asociada con la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
 - d. Las acciones terapéuticas pueden requerir hasta 2 semanas para aparecer.
2. **Triptanos: sumatriptán, rizatriptán, eletriptán, zolmitriptán, almotriptán, frovatriptán y naratriptán**
- a. Los “triptanos”, como clase, son agonistas de los receptores 5-HT_{1D}- y 5-HT_{1B} y tienen actividad agonista de 5-HT_{1F}. La activación de los receptores 5-HT_{1D} inhibe la vasodilatación e inflamación de las meninges y la transmisión del dolor y secreción de sustancias vasodilatadoras, como el péptido

relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y las neuronas del trigémino. La actividad agonista de 5-HT_{1B} causa vasoconstricción de los vasos sanguíneos cerebrales dilatados.

- b. El principal uso de los triptanos es en el tratamiento de la **migraña aguda**; casi 50 a 80% de los pacientes manifiesta alivio del dolor en 2 horas. Los triptanos pueden ser útiles para tratar las cefaleas en brotes.
- c. La actividad de 5-HT_{1B} puede causar broncoespasmo coronario y el dolor del tórax es un efecto adverso de los triptanos. Están contraindicados en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) o angina. Otros efectos adversos de esta clase farmacológica incluyen rubor, hipertensión, náusea y vómito.
- d. Todos están disponibles como agentes orales. Sumatriptán y zolmitriptán también están disponibles como nebulizados nasales y el primero tiene, además, una presentación para inyección subcutánea.

3. Trazodona

- a. El fármaco original se desintegra hasta *m*-clorfenilpiperacina, un activador de los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT₂. También bloquea la recaptura de serotonina.
- b. La trazodona se usa para tratar la **depresión, en especial cuando es acompañada de insomnio**.
- c. Los efectos secundarios son numerosos, ocurren cefalea, mareo, estreñimiento, dolor de tórax, arritmia y priapismo en múltiples pacientes.

4. Tegaserod y alosetrón

- a. El tegaserod es un agonista específico de 5-HT₄ usado para tratar el síndrome del intestino irritable y el estreñimiento.
- b. El tegaserod acelera el vaciamiento gástrico y disminuye la sensibilidad GI.
- c. El alosetrón es un antagonista de 5-HT₃ usado para el síndrome de intestino irritable y puede tener efectos secundarios GI graves; su uso se restringe a las mujeres.

C. Antagonistas de la serotonina.

1. Ciproheptadina

- a. Es un potente antagonista del receptor H₁ de la clase fenotiacinas. También bloquea tanto los receptores 5-HT₁ como 5-HT₂.
- b. La ciproheptadina se usa con mayor frecuencia para limitar la diarrea y los espasmos intestinales producidos por tumores **carcinoideos secretores de serotonina** y el síndrome de **evacuación gástrica rápida o posgastrectomía**.
- c. Produce sedación y tiene acción anticolinérgica.

2. Ondansetrón, granisetrón, dolasetrón y palonosetrón

- a. Estos fármacos son antagonistas del receptor 5-HT₃.
- b. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ son altamente eficaces para tratar náusea y vómito relacionados con la quimioterapia y radioterapia, y se han convertido en los agentes ideales.
- c. De administración intravenosa (IV) u oral; la inyección IV 30 minutos antes del tratamiento contra el cáncer es la más eficaz. El palonosetrón se administra IV y tiene una semivida mucho más prolongada (40 h) en comparación con los otros agentes (3 h).

3. Clozapina

- a. Si bien la clozapina bloquea principalmente los receptores D₁ y D₄, también bloquea los 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} y tiene actividades antagonistas/agonistas muscarínicas mixtas.
- b. La clozapina es un **antipsicótico atípico** con menos efectos extrapiramidales.

4. Risperidona

- a. Es un antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y de dopamina (D₂).
- b. La risperidona es un **agente antiesquizofrénico atípico** con disminución de la actividad extrapiramidal.

D. Otros agentes serotoninérgicos. La fluoxetina y otros SSRI (ver también Capítulo 5, tabla 5-5). Se

presume que las acciones de esta clase de antidepresivos se deben a menor recaptura de la serotonina en las neuronas.

III. CORNEZUELOS

A. Estructura. Los cornezuelos (derivados del cornezuelo de centeno) incluyen una variedad de compuestos que comparten un núcleo ergolina tetracíclico, producidos por el hongo *Claviceps purpurea*. Estos agentes tienen una importante similitud estructural con los neurotransmisores norepinefrina, dopamina y serotonina.

1. Los **alcaloides amínicos de los cornezuelos** incluyen **metisergida, ácido lisérgico y LSD**, así como la **metilergonovina**.
2. Los **alcaloides peptídicos de los cornezuelos** incluyen **ergotamina, dihidroergotamina, ergocristina, ergonovina, bromocriptina, cabergolina y pergolida**.

B. Mecanismo de acción

1. Los cornezuelos muestran grados variables de agonismo y antagonismo en tres tipos de receptores: receptores adrenérgicos α , receptores de dopamina y receptores de serotonina.
2. El uso farmacológico de los cornezuelos se determina por la relativa afinidad y eficacia de los agentes individuales por esos sistemas receptores. Muchos agentes muestran actividades agonistas parciales y, por lo tanto, pueden causar efectos estimulantes o inhibitorios.

C. Propiedades farmacológicas (tabla 6-3)

1. Los cornezuelos se pueden administrar por vía parenteral, rectal, sublingual inhalatoria u oral, y varían de manera amplia en su absorción. Los alcaloides amínicos se absorben lenta y relativamente mal; los alcaloides peptídicos se absorben por completo.
2. Los cornezuelos se desintegran en forma amplia hasta compuestos de actividad y semivida diversas.

D. Usos terapéuticos

1. Hemorragia posparto

- a. La **metilergonovina** constituye el agente uterino más selectivo; causa **contracción** prolongada y fuerte del **músculo liso del útero**.
- b. No deberían usarse cornezuelos para inducir el trabajo de parto.
- c. La sensibilidad uterina varía de acuerdo con el estado hormonal; el útero a término es el de mayor sensibilidad.

t a b l a 6-3 Propiedades farmacológicas de los cornezuelos				
Fármaco	Receptor	Tejido diana y respuesta	Usos terapéuticos	Toxicidad
Metilergonovina	Agonista de receptores adrenérgicos α	Músculo liso uterino, contracción	Hemorragia posparto	Hipertensión, náusea
Ergotamina	Agonista de receptores adrenérgicos α , y 5-HT	Músculo liso vascular; vasoconstricción	Crisis agudas de migraña	Náusea, diarrea
Metisergida	Antagonista de receptores 5-HT	Músculo liso vascular; impide la vasoconstricción inicial	Profilaxis de la migraña	Cambios fibroblásticos
Bromocriptina, pergolida	Agonista de dopamina	Mama, útero, hipófisis; suprime la lactancia y disminuye las cifras de hormona de crecimiento	Hiperprolactinemia, amenorrea, acromegalia	Efectos asociados a las dosis, posibles náuseas hasta síntomas parecidos al Parkinson

2. Migraña

- a. La **ergotamina** se usa en forma extensa para el alivio de una crisis de migraña aguda.
 - (1) El principal efecto de la ergotamina es de **vasoconstricción cerebral**; revierte la vasodilatación

de rebote que es la probable causa del dolor.

- (2) La ergotamina actúa como un receptor central de 5-HT y agonista de receptores adrenérgicos α .
- (3) La ergotamina tiene mayor eficacia cuando se administra en las etapas tempranas (prodrómicas) de una crisis para revertir la vasodilatación de rebote. Es mucho menos eficaz si se retrasa el tratamiento.
- (4) La ergotamina a menudo se **combina con cafeína**, lo que tal vez aumente su absorción.
- (5) La ergotamina produce efectos duraderos y acumulativos; debe limitarse en forma estricta la dosis semanal.

b. La **metisergida** se usa para la **profilaxis de la migraña**.

- (1) La metisergida actúa como antagonista de un receptor de serotonina ($5\text{-HT}_{2A,C}$) e inhibe la vasoconstricción inicial en las etapas tempranas de la migraña.
- (2) La metisergida es eficaz en 60% de los pacientes para la profilaxis de la migraña; es ineficaz después del inicio de un ataque.
- (3) La toxicidad acumulativa de la metisergida requiere periodos sin fármaco de 3 a 4 semanas cada 6 meses.

c. El **propranolol** y otros **antagonistas adrenérgicos** a también son eficaces para la profilaxis de la migraña.

3. **Hiperprolactinemia**

- a. El **mesilato de bromocriptina**, la **pergolida** y la **cabergolina**, agonistas dopaminérgicos, producen **inhibición** específica de la **secreción de prolactina** (la secreción elevada de prolactina puede causar infertilidad y amenorrea en las mujeres y galactorrea en ellas y los hombres).
- b. Estos agentes se usan para tratar tumores secretores de prolactina de la hipófisis, para contrarrestar antagonistas dopaminérgicos centrales y para suprimir la lactancia normal.
- c. El mesilato de bromocriptina y la pergolida se usan como adyuvantes de agentes como la **levodopa** en el tratamiento de la **enfermedad de Parkinson** (efecto diferente de la disminución de la prolactina).
- d. Estos agentes disminuyen la secreción de hormona de crecimiento.

E. **Efectos adversos**

1. El efecto más grave es el **vasoespasmio prolongado**, que puede llevar a la gangrena y es causado con mayor frecuencia por **ergotamina** y **ergonovina**.
2. El efecto secundario más frecuente es de **trastornos GI**.
3. La **toxicidad de la metisergida** incluye fibroplasia retroperitoneal, fibrosis coronaria y endocárdica, así como estimulación del SNC y alucinaciones.

IV. **EICOSANOIDES**

A. **Un repaso**

1. Los eicosanoides forman un grupo grande de autacoides con potentes efectos sobre virtualmente todo tejido en el cuerpo; estos agentes se derivan del metabolismo de los ácidos grasos no saturados de 20 carbonos, (**eicosanoicos**).
2. Los eicosanoides incluyen prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (**HPETE**) y hidroxieicosatetraenoicos (**HETE**).

B. **Biosíntesis** (figura 6-2)

1. El **ácido araquidónico**, el precursor más frecuente de los eicosanoides, se forma por dos vías:
 - a. La producción mediada por la **fosfolipasa A2** a partir de los fosfolípidos de membrana; vía que se inhibe por los glucocorticoides mediante la acción de la anexina-A1.
 - b. La **fosfolipasa C** en conjunción con la lipasa de diglicéridos puede también producir araquido-nato libre.
2. Los **eicosanoides** se **sintetizan** por dos vías:

a. La **vía de la sintetasa de prostaglandinas H (COX, ciclooxigenasa)** origina **tromboxano**, las principales prostaglandinas (**prostaglandina E**, PGE; **prostaglandina F**, o PGF; y **prostaglandina D**, o PGD), y la **prostaciclina (PGI₂)**.

- (1) Hay **dos formas** de **COX**: la **COX-1**, de localización plaquetaria, renal, en sistema GI, y muchas otras localizaciones; la **COX-2**, que se encuentra en gran abundancia en tejidos conectivos, en el riñón y el endotelio.
- (2) La enzima **COX-1** se expresa a concentraciones bastante constantes y puede proveer protección de la mucosa gástrica, el endotelio y el riñón.
- (3) La enzima **COX-2** es altamente inducible por numerosos factores asociados con la inflamación. Las teorías actuales sugieren que la isoforma COX-2 tiene relación predominante con la **producción de eicosanoides** en la inflamación.

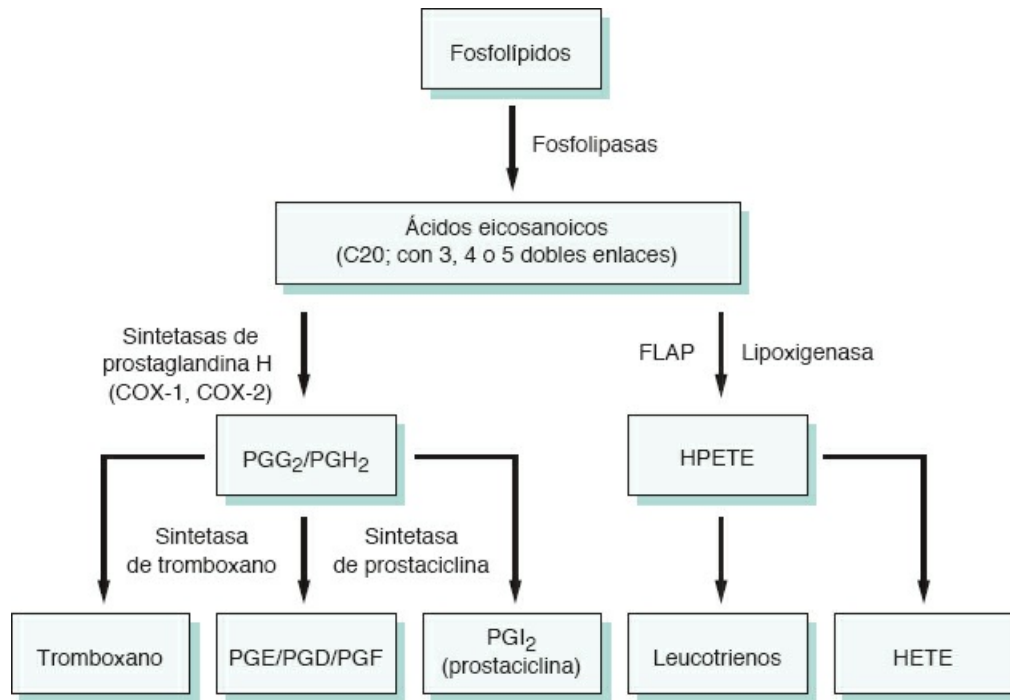


FIGURA 6-2. Biosíntesis de los eicosanoides.

b. La **vía de la lipooxigenasa** produce HPETE, HETE y los leucotrienos.

- (1) La 5-lipoxigenasa en conjunción con la proteína activadora de 5-LOX (FLAP) produce 5-HPETE, que después se convierte en 5-HETE y, a continuación, en leucotrienos.
- (2) La 12-lipoxigenasa y 15-lipoxigenasa producen 12-HPETE y 15-HPETE, en forma respectiva, que se convierten en los HETE correspondientes.

c. Se identificaron los metabolitos adicionales de HPETE, hepoxilinas y lipoxinas, pero no se ha definido su papel biológico.

3. Los eicosanoides tienen toda su vida plasmática breve (por lo general, 0.5 a 5 min). La mayor parte de su catabolismo ocurre en el pulmón.

a. Las prostaglandinas se metabolizan por la deshidrogenasa de prostaglandinas 15-OH (PDGH) hasta metabolitos 15-ceto, que se excretan en la orina.

b. El **tromboxano A₂ (TXA₂)** se hidrata muy rápido hasta el menos activo, TXB₂.

c. La **PGI₂** se hidroliza hasta 6-ceto-PGF_{1α}.

4. Varios eicosanoides se sintetizan en el cuerpo; dichas síntesis pueden ser muy específicas del tejido:

a. La **PGI₂** se sintetiza en las células endoteliales y de músculo liso vascular.

b. La síntesis del **tromboxano** ocurre en especial en las plaquetas.

- c. **HPETE, HETE**, y los **leucotrienos** se sintetizan de manera predominante en las células cebadas, los leucocitos, el epitelio de la vías respiratorias y las plaquetas.

C. Acciones. No hay un mediador universal de la acción de los eicosanoides. Parece que un receptor de superficie celular separado media las actividades de cada clase de metabolito. Virtualmente todos los sistemas conocidos de segundos mensajeros se han involucrado en la actividad de los eicosanoides, incluidas la estimulación e inhibición de AMPc y GMPc, y las modificaciones del flujo de Ca^{2+} .

1. Músculo liso vascular

- a. **PGE₂** y **PGI₂** son potentes vasodilatadores en casi todos los lechos vasculares. La **PGE₂** también antagoniza los efectos de las sustancias vasoconstrictoras, como la norepinefrina.
- b. La **PGF_{2α}** causa vasodilatación arteriolar y constricción de las venas superficiales.
- c. El **tromboxano** es un potente vasoconstrictor.

2. Inflamación

- a. **PGE₂** y **PGI₂** causan aumento de la irrigación sanguínea y promueven, pero no causan, edema. Las PGE también potencian el efecto de otros agentes inflamatorios, como la bradicinina.
- b. Los **HETE** (5-HETE, 12-HETE, y 15-HETE) y los **leucotrienos**, en especial **LTB₄**, causan quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos.

3. Músculo liso bronquial

- a. Las **PGF** causan contracción del músculo liso.
- b. Las **PGE** causan relajación del músculo liso.
- c. Los **leucotrienos** y el **tromboxanos** son potentes vasoconstrictores y los candidatos más probables de mediación del broncoespasmo alérgico. Los leucotrienos, **LTC₄** y **LTD₄**, son componentes de la **sustancia de reacción lenta de anafilaxis (SRS-A)** y se secretan en la anafilaxia y el asma.

4. Músculo liso uterino. **PGE₂** y **PGF_{2α}** causan contracción del músculo liso uterino en las embarazadas. El útero no gestante presenta una respuesta más variable a las prostaglandinas; la **PGF_{2α}** causa contracción y la **PGE₂** causa relajación.

5. Sistema GI

- a. **PGE₂** y **PGF_{2α}** aumentan la velocidad de contracción longitudinal del músculo liso en el intestino y disminuyen el tránsito intestinal.
- b. Los **leucotrienos** son potentes estimulantes del músculo liso del sistema GI.
- c. **PGE₂** y **PGI₂** inhiben la secreción de ácido y pepsinógeno en el estómago. Además, las prostaglandinas aumentan la secreción de moco, agua y electrolitos en el estómago y el intestino.

6. Sangre

- a. El **TXA₂** es un potente inductor de la agregación plaquetaria.
- b. **PGI₂** y **PGE₂** inhiben la agregación plaquetaria.
- c. Las **PGE** inducen la eritropoyesis por estimulación de la secreción renal de eritropoyetina.
- d. El 5-**HPETE** estimula la secreción de histamina; **PGI₂** y **PGD** la inhiben.

7. Neurotransmisión

- a. **PGE₂** y **PGI₂** sensibilizan las terminaciones nerviosas periféricas por aumento de la excitabilidad de la membrana. NO son neurotransmisores directos de la nocicepción.
- b. Tanto **COX1** como **COX2** se expresan en la médula espinal, y los **prostanoides** disminuyen la actividad inhibitoria **GABAérgica**, con el resultado de aumento de la transmisión de estímulos dolorosos.
- c. En el cerebro, los prostanoides contribuyen a la **alodinia**.

D. Usos terapéuticos

- 1. **Inducción del trabajo de parto a término.** Se produce inducción del trabajo de parto por administración de **PGF_{2α}** (trometamina carboprost) en solución **PGE₂** (dinoprostona).
- 2. **Aborto terapéutico.** La administración en solución de **trometamina carboprost** o de supositorios

vaginales de **dinoprostona** es eficaz para inducir el aborto en el segundo trimestre. En la actualidad esas prostaglandinas se combinan con la **mifepristona (RU486)** para inducir el aborto del primer trimestre.

3. La **PGE₁** produce ***persistencia en el conducto arterioso*** cuando se administra en solución; la PGE₁ mantendrá la permeabilidad del conducto arterioso, lo que puede ser deseable antes de una intervención quirúrgica.
4. **Tratamiento de la úlcera péptica.** El **misoprostol**, un derivado metilado de la PGE₁, tiene aprobación de uso en los pacientes que toman dosis altas de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para disminuir las úlceras gástricas.
5. **Disfunción eréctil.** Se puede inyectar alprostadil (PGE₁) directo al cuerpo cavernoso o administrarse en una candelilla transuretral, para causar vasodilatación y aumentar la tumescencia.
6. **Glaucoma.** El latanoprost, un análogo de PGF_{2α}, bimatoprost y travoprost, similares, son agentes ideales para el glaucoma. Disminuyen la presión intraocular por aumento de la salida del humor acuoso.
7. **Hipertensión pulmonar.** Los análogos de PGE₂ son eficaces para tratar la hipertensión pulmonar de varios orígenes. El epoprostenol (en solución IV) y el treprostinil (en inyección IV o subcutánea), así como el iloprost (inhalaado 6 a 9 veces al día) tienen aprobación para este uso.

E. Los efectos adversos de los eicosanoides incluyen dolor e irritación locales, broncoespasmo y trastornos GI, como náusea, vómito, cólicos y diarrea.

F. Inhibición farmacológica de la síntesis de los eicosanoides

1. La **secreción de precursores de eicosanoides**, como el ácido araquidónico, **mediada por la fosfolipasa A₂**, es inhibida por los glucocorticoides, en parte por la acción de la anexina-1 (lipocortina).
2. El **ácido acetilsalicílico** y la mayor parte de los **AINE** inhiben la síntesis de prostaglandinas G (PGG) y H (PGH) por su acciones sobre las **vías COX**. El ácido acetilsalicílico puede aumentar la síntesis de eicosanoides a través de la vía de la lipooxigenasa, tal vez por desviación de la biosíntesis hacia la vía LOX.
3. El **ácido eicosatetraenoico** es un análogo del ácido araquidónico que inhibe la actividad tanto de COX como de lipooxigenasa.
4. Los derivados imidazólicos, como el **dazoxiben**, parecen inhibir preferentemente a la sintetasa de tromboxano.

V. FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (tabla 6-4)

A. Un repaso.

1. La respuesta inflamatoria es compleja, involucra al sistema inmunitario y la influencia de diversos agentes endógenos que incluyen prostaglandinas, bradicinina, histamina, factores quimiotácticos y radicales libres superóxido formados por la acción de las enzimas lisosómicas.
2. El ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y fármacos más nuevos con diversas estructuras, se conocen como **fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**, para distinguirlos de los glucocorticoides antiinflamatorios. Los AINE se **usan para suprimir los síntomas de inflamación asociados con las enfermedades reumáticas**. Algunos también se usan para aliviar el **dolor** (acción analgésica) y revertir la **fiebre** (acción antipirética).

t a b l a 6-4 Compuestos analgésicos no esteroideos y su eficacia terapéutica				
Clase química	Prototipo	Analgesia	Antipiresis	Acción antiinflamatoria
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico	+++	+++	+++
Paraaminofenoles	Paracetamol	+++	+++	Marginal
Indoles	Indometacina	+++	++++	++++
Derivados pirrólicos del ácido acético	Tolmetin, ácido mefenámico	+++	+++	+++
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno, naproxeno	++++	+++	++++
Ácidos enólicos	Fenilbutazona, piroxicam	+++	+++	++++
Alcanonas	Nabumetona	++	++	+++
Sulfonamidas	Celecoxib	++++	+++	++++

B. Mecanismo de acción

1. Efecto antiinflamatorio

- El efecto antiinflamatorio de los AINE se debe a la inhibición de las enzimas que producen la **prostaglandina H** (COX-1 y COX-2), en la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas, **TXA₂** y **prostaciclina**.
- El ácido acetilsalicílico inactiva de manera irreversible a COX-1 y COX-2 por acetilación de una porción específica de serina. Esto lo distingue de otros AINE, que inhiben de manera reversible a COX-1 y COX-2.
- Los AINE no tienen efecto sobre la lipooxigenasa y, por lo tanto, no inhiben la producción de leucotrienos.
- Los mecanismos antiinflamatorios adicionales pueden incluir la interferencia con la acción potenciadora de otros mediadores de la inflamación (bradicinina, histamina, serotonina, regulación de la función de las células T, estabilización de membranas lisosómicas e inhibición de la quimiotaxia).

2. Efecto analgésico

- PGE₂ y PGI₂ son las prostaglandinas más importantes involucradas en el dolor. La inhibición de su síntesis es un mecanismo primario de la analgesia mediada por los AINE.
 - Las prostaglandinas sensibilizan a los receptores del dolor y su procesamiento; ingreso periférico a través de fibras C y Aδ, y canales de Ca²⁺ TRPV-1.
–Hiperalgnesia primaria por prostaglandinas.
 - Estímulos aferentes procesados en el asta dorsal (las prostaglandinas inhiben al GABA y las interneuronas inhibitorias de glicina).
–Hiperalgnesia secundaria por prostaglandinas.
 - Las prostaglandinas producen cambios en el procesamiento central del dolor que llevan a la **alodinia**: sensación dolorosa causada por estímulos normalmente inocuos.
- Los AINE impiden la acción potenciadora de las prostaglandinas sobre los mediadores endógenos de la estimulación de los nervios periféricos (p. ej., bradicinina).

- Efecto antipirético.** El efecto antipirético de los AINE se cree relacionado con la inhibición de la producción de prostaglandinas inducida por la interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) en el hipotálamo y el “reajuste” del sistema termorregulatorio, que lleva a la vasodilatación y mayor disipación del calor.

C. Usos terapéuticos

1. Inflamación

- Los AINE son fármacos de primera línea usados para detener la inflamación y el dolor acompañante en las enfermedades **reumáticas y no, incluidas artritis reumatoide, artritis juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter y dismenorrea**. El dolor y la inflamación de las bursitis y tendinitis también responden a los AINE.
- Los AINE no revierten de manera significativa el avance de la enfermedad reumática; más bien

enlentecen la destrucción del cartílago o el hueso y permiten a los pacientes una mayor movilidad y el uso de sus articulaciones.

c. El tratamiento de la inflamación crónica requiere el uso de estos agentes a dosis bastante mayores que las usadas para analgesia y antipirexia; en consecuencia, la incidencia de efectos adversos aumenta. La selección del fármaco, en general, es dictada por la capacidad del paciente para tolerar sus efectos adversos y costos.

d. Los efectos antiinflamatorios pueden presentarse sólo después de varias semanas de tratamiento.

2. **Analgesia.** Los AINE **alivian el dolor leve al moderado** por disminución de PGE_2 y PGI_2 , que son hiperalgésicas en la periferia y en el ámbito central. También son menos eficaces que los opioides y de mayor utilidad para el dolor asociado con las estructuras superficiales (dolor de origen muscular y vascular, artritis y bursitis) que para aquel relacionado con las vísceras.

3. **Antipirexia.** Los AINE **disminuyen la temperatura corporal elevada**, con poco efecto sobre la temperatura corporal normal

4. **Usos diversos.** El ácido acetilsalicílico **disminuye la formación de trombos** y se usa profilácticamente para disminuir la isquemia transitoria recurrente, la angina inestable y la incidencia de trombosis después de injertos de derivación de arterias coronarias.

D. El ácido acetilsalicílico y los salicilatos no acetilados incluyen salicilato de sodio, salicilato de magnesio, salicilato de colina, tiosalicilato de sodio, sulfasalazina, mesalamina y salsalato.

1. **Propiedades farmacológicas**

a. Los salicilatos son ácidos orgánicos débiles; el **ácido acetilsalicílico** tiene un pK_a de 3.5.

b. Estos agentes son rápidamente absorbidos por el intestino así como por el estómago, donde el pH favorece el proceso. La velocidad de absorción aumenta con las formas farmacéuticas de rápida disolución (amortiguadas) o antes disueltas (efervescentes).

c. Los salicilatos son hidrolizados con rapidez por las esterases plasmáticas y tisulares hasta ácido acético y el metabolito activo, **ácido salicílico**. El ácido salicílico se oxida con mayor lentitud hasta ácido gentísico y se conjuga con glicina en el **ácido salicilúrico**, y con grupos éter y éster en los glucurónidos.

d. Los salicilatos tienen un $t_{1/2}$ de 3/6 horas después de la administración a corto plazo. La administración a largo plazo de dosis altas (para tratar la artritis) y las sobredosis tóxicas aumentan el $t_{1/2}$ hasta 15 a 30 horas porque se saturan las enzimas de conjugación con glicina y glucurónidos.

e. Los salicilatos no degradados se excretan por el riñón. Si el pH de la orina aumenta por arriba de 8, su depuración se incrementa casi 4 veces, como resultado de una menor absorción del salicilato ionizado en los túbulos.

2. **Usos terapéuticos**

a. Los salicilatos se usan para tratar la **artritis reumatoide, artritis juvenil y osteoartritis**, así como otros trastornos inflamatorios. Se pueden usar los 5-aminosalicilatos (mesalamina, sulfasalazina) para tratar la **enfermedad de Crohn**.

b. El ácido salicílico se usa **tópicamente** para tratar las **verrugas plantares, infecciones micóticas y callos**; su uso se basa en la destrucción de los queratinocitos y el epitelio dérmico por el ácido libre.

c. El ácido acetilsalicílico tiene una actividad antitrombótica en forma significativa mayor que los otros AINE y es útil para prevenir o disminuir el riesgo de infarto de miocardio en los pacientes con antecedente de este proceso, angina de pecho, cirugía cardíaca y enfermedad vascular cerebral o periférica.

3. **Efectos adversos**

a. **Efectos GI**

(1) Los efectos GI son los adversos más frecuentes del uso del **ácido acetilsalicílico** a dosis altas (70% de los pacientes); pueden incluir náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dispepsia, dolor epigástrico, hemorragia y ulceración gástricas, duodenales y del intestino delgado.

(2) Se cree que estos efectos GI se deben a una acción química directa sobre las células gástricas y

disminución en la producción y actividad citoprotectora de las prostaglandinas, que lleva a la susceptibilidad de los tejidos gástricos al daño por el ácido clorhídrico.

- (3) Los efectos GI pueden contraindicar el uso del **ácido acetilsalicílico** en los pacientes con úlceras activas. Se puede tomar ácido acetilsalicílico junto con prostaglandinas para disminuir el daño gástrico.
- (4) El uso de preparados con capa entérica de las grageas o de liberación prolongada, o el de **salicilatos no acetilados**, puede disminuir la irritación gástrica, que no se previene por el uso de comprimidos amortiguados.

b. Hipersensibilidad (intolerancia)

- (1) La hipersensibilidad es relativamente **rara con el uso del ácido acetilsalicílico** (0.3% de los pacientes); la hipersensibilidad produce exantema, broncoespasmo, rinitis, edema y reacción anafilactoide con choque, que puede poner en riesgo la vida. La incidencia de mayor intolerancia en los pacientes con asma, pólipos nasales, rinitis recurrente o urticaria, en quienes debería evitarse el ácido acetilsalicílico.
- (2) Puede ocurrir **hipersensibilidad cruzada** a otros AINE y al colorante amarillo tartrazina, que se usa en muchos preparados farmacéuticos.
- (3) La hipersensibilidad no tiene relación con el **salicilato de sodio** o con el **salicilato de magnesio**.
- (4) El uso de **ácido acetilsalicílico** y otros **salicilatos** para controlar la fiebre de las infecciones virales (influenza y varicela) de los niños y adolescentes se relaciona con mayor incidencia del **síndrome de Reye**, afección caracterizada por vómito, trastornos hepáticos y encefalopatía, con una tasa de mortalidad de 35%. Se recomienda **paracetamol** como sustituto en los niños con **fiebre de causa desconocida**.

c. Efectos adversos diversos y contraindicaciones

- (1) Los salicilatos en ocasiones **disminuyen la tasa de filtración glomerular**, en particular en los pacientes con insuficiencia renal.
- (2) Los salicilatos ocasionalmente producen **hepatitis leve**, por lo general asintomática, en particular en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil o del adulto, o fiebre reumática.
- (3) Estos agentes **prolongan el tiempo de hemorragia**. El **ácido acetilsalicílico** inhibe de manera irreversible a COX-1 y COX-2 plaquetarias y, por lo tanto, la producción de **TXA₂**, lo que suprime la adhesión y agregación plaquetarias. Está contraindicado el uso de salicilatos en los pacientes con trastornos hemorrágicos, como hipotrombinemia, hemofilia, hepatopatía y deficiencia de vitamina K, y debería evitarse su uso en aquellos que usan anticoagulantes, como cumarina y **heparina**.
- (4) No se recomienda usar salicilatos durante el embarazo; pueden inducir **hemorragia posparto** y llevar al **cierre prematuro del conducto arterioso fetal**.

4. Interacciones farmacológicas

- a. La **actividad de los anticoagulantes** se puede aumentar por su desplazamiento por el ácido acetilsalicílico de los sitios de unión a la albumina sérica. El ácido acetilsalicílico también desplaza a **tolbutamida**, **fenitoína** y otros fármacos de sus sitios de unión a las proteínas plasmáticas.
- b. La acción hipoglucemiante de las **sulfonilureas** puede aumentar por desplazamiento de sus sitios de acción a la albumina sérica o por inhibición de su secreción tubular renal por el ácido acetilsalicílico.
- c. Las dosis usuales analgésicas de **ácido acetilsalicílico** (< 2 g/día) disminuyen la excreción renal de **urato sódico** y antagonizan el efecto uricosúrico de la **sufilpiranzona** y el **probenecid**; el **ácido acetilsalicílico** está contraindicado en los pacientes con gota que toman agentes uricosúricos.
- d. Los **antiácidos** pueden alterar la absorción de **ácido acetilsalicílico**.
- e. El **ácido acetilsalicílico** compete por la secreción tubular con la **penicilina G** y prolonga su semivida.
- f. Los **corticoesteroides** aumentan la depuración renal de los **salicilatos**.
- g. El **alcohol** puede aumentar la hemorragia GI cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico.

5. Toxicidad

- a. La **toxicidad del acetilsalicílico depende de la dosis** y sus efectos son determinados por la concentración plasmática del fármaco.
- b. En los adultos, ocurre **salicilismo** (acufenos, pérdida auditiva, vértigo) como signo inicial de toxicidad o intoxicación después de una sobredosis de **ácido acetilsalicílico u otros salicilatos**.
- c. En los niños, los signos comunes de toxicidad incluyen **hiperventilación** y **acidosis**, con letargo e hiperpnea acompañantes.
- d. Los trastornos del equilibrio acidobásico causan **acidosis metabólica** en lactantes y niños pequeños y la **alcalosis respiratoria compensada** en los niños mayores y adultos. La **toxicidad de los salicilatos** inicialmente aumenta la respuesta bulbar al dióxido de carbono, con hiperventilación y alcalosis respiratoria resultantes. En lactantes y niños pequeños, el aumento de la producción de ácido láctico y cuerpos cetónicos causa acidosis metabólica. Con una mayor gravedad de la toxicidad, se presenta depresión respiratoria con acidosis respiratoria acompañante.
- e. El desacoplamiento de la fosforilación activa por el **ácido acetilsalicílico** produce **hipertermia** e **hipoglucemia**, en particular en los lactantes y niños pequeños. Tal vez se presenten náusea, vómito, taquicardia, hiperpnea, deshidratación y coma.
- f. El **tratamiento** incluye la corrección de los trastornos acidobásicos, la reposición de líquidos y electrolitos, el enfriamiento, la alcalinización de la orina y el bicarbonato para disminuir la reabsorción de salicilatos, la diuresis forzada y el lavado gástrico o la inducción del vómito.

E. Otros AINE

1. Un repaso

- a. Como el ácido acetilsalicílico, estos agentes se usan para el tratamiento de la **inflamación** relacionada con las enfermedades reumáticas y de otro tipo.
- b. Los AINE se absorben muy rápido después de su administración oral. Estos agentes están unidos en forma amplia a las proteínas plasmáticas, en especial a la albumina. Causan interacciones farmacológicas por el desplazamiento de otros agentes de la albumina sérica, en particular anticoagulantes; interacciones similares a las observadas con el **ácido acetilsalicílico**.
- c. Los AINE se desintegran en el hígado y se excretan en el riñón; las semividas de estos agentes varían mucho (de 1 a 45 h, con la mayor parte entre 10 y 20 h). La frecuencia requerida de administración puede influir en la selección del fármaco, debido a posibles problemas de adherencia terapéutica.
- d. Estos agentes, por lo general, causan **trastornos GI**; presentan **reactividad cruzada con el ácido acetilsalicílico** y entre sí. Otros efectos adversos, como la hipersensibilidad, son en general los mismos que para el ácido acetilsalicílico; las precauciones y contraindicaciones también son similares.
- e. Los AINE se asocian con casos de insuficiencia renal aguda no relacionada con la dosis y síndrome nefrótico y pueden llevar a la toxicidad renal en combinación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. **Indometacina, meclofenamato, tolmetina y fenilbutazona**, en general, son más tóxicas que otros AINE.

2. Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno y ketoprofeno

- a. Estos agentes son derivados del ácido propiónico; el ibuprofeno se puede administrar IV.
- b. No hay interacción comunicada de ibuprofeno o ketoprofeno con los anticoagulantes. Se ha comunicado que el **fenoprofeno** induce el **síndrome nefrotóxico**.
- c. El uso a largo plazo del ibuprofeno se relaciona con mayor incidencia de hipertensión en las mujeres.

3. Sulindac, tolmetin y ketorolaco

- a. Sulindac y tolmetin son derivados pirrólicos del ácido acético. El **sulindac** es un profármaco que se oxida hasta una sulfona, y después, al sulfuro activo, que tiene un $t_{1/2}$ relativamente prolongado (16 h) por ciclos enterohepáticos.
- b. El tolmetin tiene mínimo efecto sobre la agregación plaquetaria; se relaciona con mayor incidencia de anafilaxia que otros AINE. Tiene una semivida relativamente breve $t_{1/2}$, (1 hora).
- c. El **ketorolaco** es un potente analgésico con moderada actividad antiinflamatoria, que se puede administrar IV o en forma tópica de solución oftálmica.

4. Indometacina

- a. La indometacina es el fármaco ideal para el tratamiento de la **espondilitis anquilosante** y el **síndrome de Reiter**; también se usa para la artritis gotosa aguda.
- b. Se usa también para acelerar el cierre del **conducto arterioso permeable** de los lactantes prematuros (no se usa desde otros puntos de vista en los niños); inhibe la producción de prostaglandinas que evitan el cierre del conducto.
- c. La indometacina no se recomienda como analgésico o antipirético simple, por su potencial de efectos adversos graves.
- d. Son más probables la hemorragia, la ulceración y otros efectos adversos con la **indometacina** que con la mayor parte de otros AINE. La cefalea es un efecto adverso frecuente; también se presentan en ocasiones acufenos, mareos y confusión.

5. **Piroxicam**

- a. El piroxicam es un derivado oxamic del ácido enólico.
- b. El piroxicam tiene $t_{1/2}$ de 45 horas.
- c. Como con el ácido acetilsalicílico y la indometacina, la hemorragia y la ulceración son más probables con el piroxicam que con otros AINE.

6. **Meclofenamato y ácido mefenámico**

- a. El meclofenamato y el ácido mefenámico tienen $t_{1/2}$ de 2 horas.
- b. Una incidencia relativamente alta de trastornos GI se relaciona con estos agentes.

7. **Nabumetona**

- a. La nabumetona es otra clase química de AINE, pero con **efectos similares**.
- b. En comparación con los AINE, la nabumetona se relaciona con **menor inhibición de la función plaquetaria** y **menor incidencia de hemorragia GI**.
- c. La nabumetona inhibe más a COX-2 que a COX-1.

8. **Otros AINE** incluyen flurbiprofeno, diclofenaco y etodolaco. El flurbiprofeno también está disponible para uso tópico oftálmico.

9. **Agentes selectivos de COX-2**

- a. Se han desarrollado y aprobado para usarse varios agentes, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, que inhiben más a la COX-2 que a la COX-1. La especificidad relativa para COX-2/COX-1 de estos agentes es de casi 10, 35, y 30, respectivamente. Rofecoxib y valdecoxib ya no se encuentran en el mercado.
- b. El motivo del desarrollo de estos fármacos fue que la inhibición de COX - 2 disminuiría la respuesta inflamatoria y dolor, pero no la acción citoprotectora de las prostaglandinas en el estómago, que es mediada en gran parte por la COX-1.
- c. Surgió preocupación por una duplicación en la incidencia de ataques cardíacos y accidentes vasculares cerebrales en los pacientes que tomaban rofecoxib y valdecoxib. Este parece ser un efecto adverso de toda la clase, pero sólo se han retirado del mercado rofecoxib y valdecoxib. El valdecoxib también se asoció con reacciones cutáneas adversas graves. Una posible explicación, como se ilustra en la figura 6-3, es que la inhibición de la producción de la PGI_2 vasodilatadora mediada por COX-2 en las células endoteliales, si bien no afecta las acciones protrombóticas de COX-1 en las plaquetas, sí aumenta la posibilidad de formación de coágulos sanguíneos.
- d. Si bien la incidencia de efectos adversos GI disminuye con los inhibidores selectivos de COX-2 (en especial la frecuencia de microerosiones detectadas por endoscopia), ha habido casos de efectos adversos GI graves con estos agentes.
- e. El celecoxib permanece en el mercado y está aprobado para tratar la osteoartritis y la artritis reumatoide; el dolor, incluido el óseo, el odontológico y la cefalea; y la espondilitis anquilosante.

F. **Otros fármacos antiinflamatorios** se usan en etapas más avanzadas de algunas enfermedades reumáticas.

1. **Aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro y auranofina**

- a. La aurotioglucosa, el tiomalato sódico de oro y la auranofina son compuestos del oro que pueden **retardar la destrucción** del hueso y las articulaciones por un mecanismo que se desconoce.

- b. Estos agentes tienen una latencia prolongada.
- c. La **auriotioglucosa** y el **timalato sódico de oro** se administran por vía intramuscular (IM). La **auranofina** se administra por vía oral y esta 95% unida a las proteínas plasmáticas.
- d. Estos agentes pueden producir **trastornos GI graves**, dermatitis y lesiones de membranas mucosas. Ocurren efectos menos frecuentes, que incluyen trastornos hematológicos como la anemia plástica y proteinuria, con síndrome nefrótico ocasional.

2. Penicilamina

- a. La penicilamina es un fármaco quelante (con quelación de oro), que es un metabolito de la **penicilina**.
- b. La penicilamina tiene **actividad inmunosupresora** pero se desconoce su mecanismo de acción.
- c. Este agente tiene una latencia prolongada.
- d. La incidencia de efectos adversos graves es alta; dichos efectos son similares a los de los compuestos de oro.

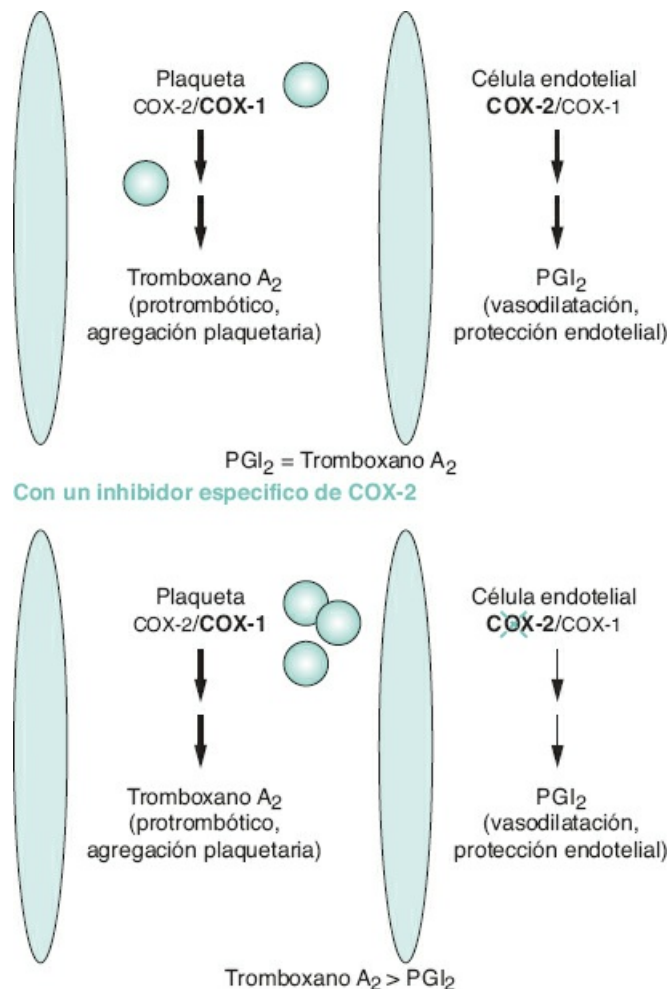


FIGURA 6-3. Inhibición de COX-2 y aumento del riesgo de accidentes cardiovasculares.

3. Metotrexato

- a. El metotrexato es un fármaco antineoplásico usado para la **artritis reumatoide** en los pacientes que no responden bien a los AINE o glucocorticoides.
- b. El metotrexato, por lo general, produce **hepatotoxicidad**.

4. Cloroquina e hidrocloroquina

- a. Cloroquina e hidrocloroquina son **fármacos antipalúdicos**.
- b. Estos agentes tienen actividad inmunosupresora, pero se desconoce su mecanismo de acción.
- c. Se usan para tratar el dolor articular asociado con el lupus eritematoso y la artritis.

5. Adrenocorticoesteroides

G. Analgésicos y antipiréticos no opioides

1. Un repaso

- a. **Ácido acetilsalicílico**, AINE y **paracetamol** son útiles para el tratamiento del dolor leve a moderado asociado con estructuras superficiales, incluido el de músculos y articulaciones, el **posparto** y la **cefalea**.
- b. Estos agentes tienen **actividad antipirética** y, **excepto por el paracetamol**, presentan actividad antiinflamatoria a dosis mayores.
- c. Estos agentes actúan por un mecanismo desconocido para disminuir el dolor y la temperatura; su actividad analgésica de mediación periférica y la antipirética de mediación central tienen relación con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

2. Paracetamol

- a. A diferencia del ácido acetilsalicílico y otros AINE, el paracetamol no desplaza a otros fármacos de las proteínas plasmáticas; causa irritación gástrica mínima, tiene poco efecto sobre la adhesión plaquetaria y no bloquea el efecto de los fármacos uricosúricos sobre la secreción de ácido úrico.
- b. No tiene actividad antiinflamatoria o antiuricosúrica significativa.
- c. El paracetamol se administra por vía oral y se absorbe con rapidez. Se degrada por enzimas microsómicas hepáticas hasta sus formas sulfato y glucurónido.
- d. Es un **sustituto del ácido acetilsalicílico** para el tratamiento del dolor leve a moderado de pacientes seleccionados que no toleran al primero, tienen antecedente de úlcera péptica o hemofilia, están usando anticoagulantes o un fármaco uricosúrico para tratar la gota, o presentan riesgo del síndrome de Reye. El paracetamol se puede administrar durante el embarazo con mayor seguridad que el ácido acetilsalicílico.
- e. La sobredosis de paracetamol causa acumulación de un metabolito menor, la *N*-acetil-*p*benzoquinona, que causa hepatotoxicidad. Cuando se saturan las enzimas para la conjugación del paracetamol y sus metabolitos reactivos con glucurónido y sulfato, adquiere mayor importancia una vía de conjugación de glutatión alternativa (dependiente del citocromo P450). Si se consume el glutatión hepático, como puede ocurrir con la ingestión de alcohol, el metabolito reactivo se acumula y puede causar daño hepático por interacción con macromoléculas intracelulares, como DNA y RNA. La sobredosis se trata por inducción del vómito o lavado gástrico y la administración oral de ***N*-acetilcisteína** en el término de un día posterior a la dosis, para neutralizar al metabolito y aumentar la biosíntesis de glutatión.
- f. El uso a largo plazo de paracetamol se ha asociado con un aumento al triple de las nefropatías; las mujeres que tomaron más de 500 mg/día tuvieron una duplicación de la incidencia de hipertensión.

H. Fármacos contra la artritis que modifican la enfermedad

1. **El factor de necrosis tumoral (TNF)** tiene participación causal importante en la artritis reumatoide y esto ha llevado al perfeccionamiento de fármacos que en forma específica hacen diana en este ligando o su receptor, para tratar la enfermedad. EL TNF- α se encarga de inducir a IL-1 e IL-6 y otras citosinas, que empeoran la enfermedad
2. **Fármacos contra TNF- α** (tabla 6-5)

t a b l a 6-5 Fármacos antirreumáticos seleccionados que modifican la enfermedad			
Fármaco	Característica	Diana molecular	Uso
Adalimumab	Anticuerpo contra TNF- α	TNF- α plasmático y tisular	Artritis reumatoide
Infliximab	Anticuerpo contra TNF- α	TNF- α plasmático y tisular	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, uveítis, psoriasis
Certolizumab	Anticuerpo contra TNF- α pegilado	TNF- α plasmático y tisular	Enfermedad de Crohn, artritis reumatoide
Golimumab	Anticuerpo contra TNF- α	TNF- α plasmático y tisular	AR, AS, artritis psoriásica
Etanercept	Proteína de fusión del receptor de TNF	TNF- α plasmático y tisular	Artritis reumatoide, psoriasis
Anakinra	IL-1a recombinante	Interleucina-1	Artritis reumatoide
Abatacept	Proteína de fusión CTLA-4 (CD152)	Células T	Artritis reumatoide
Rituximab	Anticuerpo contra CD20	Células B	Artritis reumatoide, leucemia, linfoma
Tocilizumab	Anticuerpo contra el receptor de IL-6	IL-6R de leucocitos y mesenquimatosos	Artritis reumatoide
Natalizumab	Integrina anti- α 4	Uniones de adherencia intestinales y endoteliales	Esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn

- a. El **infliximab** es un anticuerpo recombinante con regiones constante humana y variable murina que se une específicamente al TNF- α y bloquea su acción.
 - (1) Aprobado para uso en artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis y otras enfermedades autoinmunitarias.
 - (2) Se administra IV en solución a intervalos de 2 semanas al inicial y con repetición a las 6 y 8 semanas.
 - b. El **adalimumab** tiene aprobación de uso para el tratamiento de la artritis reumatoide. Es un anticuerpo humanizado (sin componentes murinos) contra TNF- α que se administra por vía subcutánea cada tercera semana.
 - c. El **etanercept** es una proteína de fusión compuesta por la bolsa para la unión de ligando (*ligand-binding pocket*) de un receptor de TNF- α fusionado con un fragmento Fc de IgG1. La proteína de acción tiene dos sitios de unión de TNF por molécula de IgG y se administra por vía subcutánea cada semana.
 - d. El efecto adverso más grave con estos fármacos es de **infección**, incluida la tuberculosis, la inmunogenicidad y el linfoma. Son frecuentes las infecciones del sitio de inyección.
3. **Fármacos contra la IL-1.** La **anakinra** es una proteína recombinante en esencia idéntica a IL-1 α , un antagonista soluble de IL-1 que se une al receptor de IL-1 pero no desencadena una respuesta biológica. La anakinra es antagonista competitivo del receptor de IL-1 con aprobación de uso para el tratamiento de la artritis reumatoide. Tiene una semivida relativamente breve y debe administrarse por vía subcutánea a diario.

I. Otros productos biológicos inmunosupresores

1. Alefacept

- a. Es una proteína de fusión recombinante constituida por el dominio extracelular de LFA-3 y una porción de la cadena pesada de la IgG humana. Esta proteína actúa como antagonista de la interacción LFA-3/CD2 y causa un decremento notorio en el número de células T CD2.
- b. El alefacept se administra IV o IM.
- c. El tratamiento con alefacept ha mostrado mejoría rápida, con decremento de la gravedad de la **psoriasis**, enfermedad que presenta un componente autoinmunitario.

2. Rituximab

- a. Es un anticuerpo monoclonal obtenido por ingeniería molecular a partir de **CD 20**, un antígeno de diferenciación de linfocitos B en linfocitos preB y B maduros. La unión del rituximab a la superficie de las células B causa su destrucción.

- b. El rituximab en combinación con metotrexato tiene aprobación de uso en la artritis reumatoide que no responde a otros tratamientos. También tiene aprobación para el tratamiento del linfoma no hodgkiniano de células B grandes o refractario.

3. Abatacept

- a. La activación de las células T requiere de la coestimulación por una célula presentadora de antígeno. El **abatacept bloquea la señal de coestimulación**. Es una proteína de fusión que consta de una porción de CTLA 4 humana y un fragmento del dominio Fc de la IgG humana. El abatacept simula la CTLA 4 endógena y compite con la unión de CD28 y CD80 y CD86. Esto previene la activación completa de las células T disminuye su proliferación y disminuye las cifras de citocinas plasmáticas.
- b. El **abatacept** tiene aprobación de uso en la artritis reumatoide.
- c. El efecto secundario más frecuente con su uso es la **infección**.

4. Efalizumab

- a. El **efalizumab** es un anticuerpo monoclonal que se une a CD-11A de las células T. Un componente de la activación de la célula T es una interacción de CD-11A con ICAM 1. La unión de efalizumab a las células T previene su activación sin destruirlas.
- b. Ha mostrado eficacia para tratar la psoriasis. Sus efectos adversos mayores son náusea, cefalea, calosfríos y fiebre.

5. Tocilizumab

- a. Es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 humana. La IL-6 es una potente citocina inflamatoria involucrada en la patogenia de varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas la artritis reumatoide, el mieloma múltiple, y el cáncer de próstata.
- b. El **tocilizumab** tiene aprobación de uso para tratar la artritis idiopática juvenil.
- c. Su efecto adverso más frecuente es infección de las vías respiratorias altas (10%).

6. Natalizumab

- a. Es un anticuerpo monoclonal contra la integrina α 4, una molécula de adhesión celular que participa en interacciones célula-célula y célula-ECM. Se inyecta en solución cada 4 semanas y se cree que disminuye la penetración de las células inmunitarias a través de las células del revestimiento intestinal y la barrera hematoencefálica.
- b. El fármaco es útil en esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn.
- c. Se ha relacionado en varios pacientes con la aparición del trastorno neurológico de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en especial cuando coadministrado con interferón α .

VI. FÁRMACOS USADOS PARA LA GOTA

A. Gota

1. Es una enfermedad familiar caracterizada por hiperuricemia y artritis recurrentes, con dolor intenso, causada por **depósitos de ácido úrico** (el producto terminal del metabolismo de las purinas) en las articulaciones, el cartílago y el riñón. El urato sérico mayor de 6 mg/dl se relaciona con la gota.
2. La gota aguda se trata con AINE no salicilatos, en particular la **indometacina**, o con **colchicina**.
3. La gota crónica se trata con el agente uricosúrico **probenecid** o con **sulfonpirazona**, que aumentan la eliminación de ácido úrico, o **febuxostat** o **alopurinol**, que inhiben su producción.
4. La gota grave refractaria a los tratamientos mencionados se puede tratar con **pegloticasa**, una uricasa recombinante que se administra en solución.

B. Colchicina

1. La colchicina es un alcaloide con propiedades antiinflamatorias que se usa para el alivio de la inflamación y el dolor de la **artritis gotosa aguda**. Ocurre disminución de la inflamación y alivio del dolor 12 a 24 horas después de su administración oral.
2. Se desconoce su mecanismo de acción en la gota aguda. La colchicina impide la polimerización de la

tubulina en los microtúbulos e inhibe la migración de leucocitos y la fagocitosis. La colchicina también detiene la mitosis celular.

3. Los efectos adversos después de su administración oral, que se presentan en 80% de los pacientes a dosis cercanas a las necesarias para aliviar la gota, incluyen **náusea, vómito, dolor abdominal** y, en particular, **diarrea**. La administración IV disminuye el riesgo de trastornos GI y provee un alivio más rápido (6 a 12 horas), pero aumenta el riesgo de esfacelación cutánea y del tejido subcutáneo. Dosis mayores pueden causar (rara vez) daño hepático y discrasias sanguíneas.

C. AINE

1. Históricamente, la **indometacina** ha sido el AINE de uso más frecuente para tratar las **crisis de gota aguda**; sin embargo, debido a que tiene menos efectos adversos, cada vez es mayor el uso del naproxeno y el sulindac.
2. Se prefieren los AINE a la más específica, colchicina, por la diarrea asociada con su uso.

D. Probenecid

1. Es un ácido orgánico que disminuye las cifras de urato por acción en el sitio de transporte aniónico del túbulo renal para **prevenir la reabsorción del ácido úrico**.
2. Este agente se usa para la **gota crónica**, a menudo en combinación con **colchicina**.
3. El probenecid y sulfinpirazona tienen absorción oral rápida.
4. Estos agentes inhiben la excreción de otros fármacos que se secretan de manera activa por los túbulos renales, incluidos la **penicilina**, los AINE, las cefalosporinas y el **metotrexato**. Puede estar justificada la disminución de las dosis de estos fármacos.
5. La concentración aumentada de ácido úrico en orina puede causar la formación de cálculos de urato (**urolitiasis**). Este riesgo disminuye con la ingestión de grandes volúmenes de líquidos o la alcalinización de la orina con citrato de potasio.
6. Las dosis bajas de agentes uricosúricos y salicilatos inhiben la secreción de ácido úrico. El ácido acetilsalicílico está contraindicado en la gota.
7. Son efectos adversos frecuentes los **trastornos GI** y las **dermatitis**; rara vez estos agentes causan discrasias sanguíneas.

E. Alopurinol y febuxostat

1. El alopurinol se usa de manera profiláctica para tratar la **gota tofácea crónica**, debido a que disminuye el tamaño de los tofos establecidos; la **colchicina** se administra en forma concomitante durante la primera semana del tratamiento para prevenir la artritis gotosa.
2. El alopurinol inhibe la síntesis de ácido úrico por inactivación de la **oxidasa de xantinas**, una enzima que convierte a la hipoxantina y xantina en ácido úrico. El alopurinol es degradado por la oxidasa de xantinas hasta aloxantina, que también inhibe a la enzima. El alopurinol inhibe además la nueva síntesis de purinas.
3. El alopurinol, por lo general, produce **trastornos GI** y **dermatitis**. Este agente más rara vez causa hipersensibilidad, fiebre, disfunción hepática y discrasias sanguíneas. El alopurinol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o depresión de la médula ósea.
4. El **febuxostat** también inhibe a la oxidasa de xantinas, pero es más específico en su acción.

F. Pegloticasa

1. Los seres humanos (y los grandes monos) no poseen uricasa funcional como otros mamíferos. La uricasa convierte el ácido úrico en la hidrosoluble, alantoína. La **pegloticasa** es una forma recombinante de la uricasa porcina que también es pegilada para hacer más lenta su degradación.
2. La **peggluticasa** puede disminuir el urato sérico en término de horas. Tiene aprobación de uso en los pacientes con gota que no presentaron respuesta a otros tratamientos farmacológicos.
3. El efecto secundario más importante de la peglucitasa es una reacción alérgica grave.

VII. AGENTES INMUNOSUPRESORES

A. Inhibición de la respuesta inmunitaria

1. **Inhibición inespecífica.** **Azatioprina, ciclofosfamida, y metotrexato** suprimen la función inmunitaria por su acción citotóxica alcanzada por una diversidad de mecanismos, en particular por inhibición de la síntesis de DNA. En general, la actividad inmunosupresora se alcanza con dosis casi tóxicas.
2. **Inhibición específica.** (figura 6-4). **Glucocorticoides, ciclosporina, tacrolimus** y sirolimus (rapamicina) inhiben la activación de células específicas del sistema inmunitario y, en general, son menos tóxicos que los agentes inespecíficos.
3. La **supresión** del sistema inmunitario aumenta el riesgo de infecciones oportunistas virales, bacterianas y micóticas.
4. **Desarrollo de tolerancia.** Para contrarrestar una reacción alérgica se administran gradualmente pequeñas cantidades de antígeno para desarrollar tolerancia, que con mayor probabilidad es resultado de la inducción de anticuerpos IgG para neutralizar una reacción subsiguiente de la IgE con el alérgeno.

B. Uso de los agentes inmunosupresores

1. Los agentes inmunosupresores se usan para tratar síndromes o enfermedades que reflejan **desequilibrios del sistema inmunitario**, incluidas artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis activa crónica, nefrosis lipoide, el síndrome de Goodpasture y la anemia hemolítica autoinmunitaria.
2. También se usan agentes inmunosupresores para **prevenir el rechazo de aloinjerto**, que ocurre cuando se desarrollan células T citotóxicas en respuesta a los órganos trasplantados incompatibles.

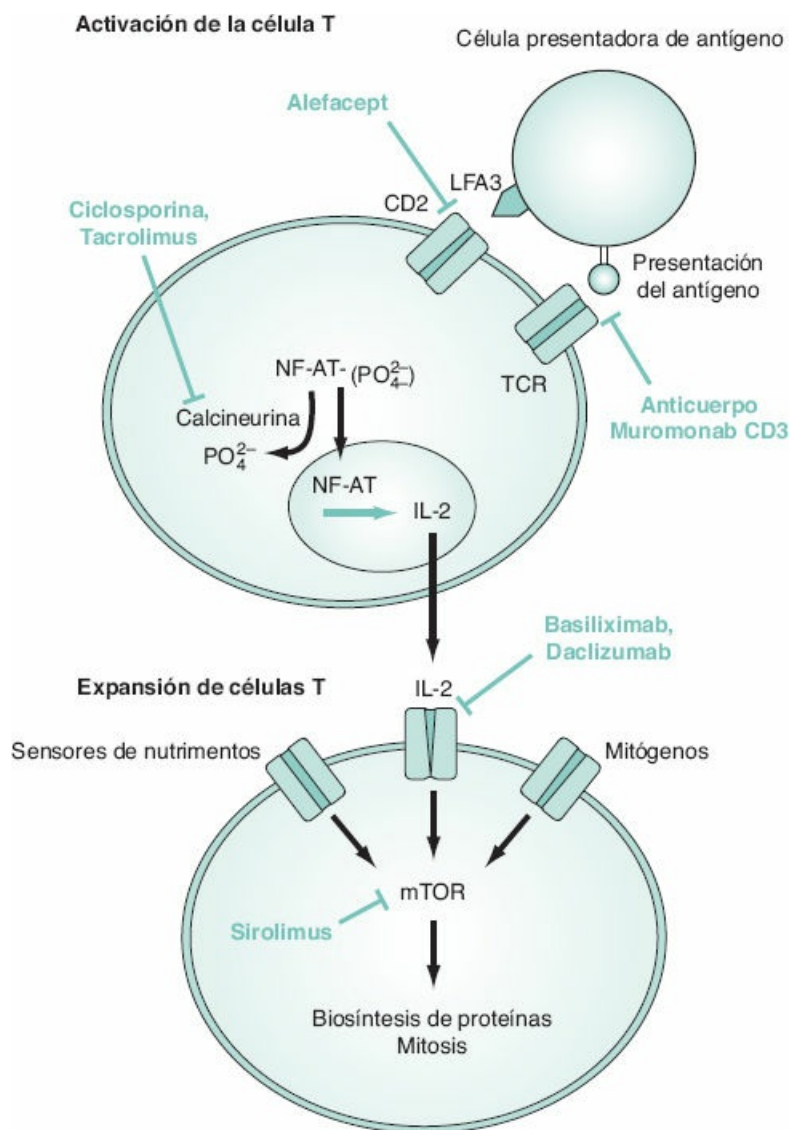


FIGURA 6-4. Sitios de acción de los inmunorreguladores.

C. Agentes individuales

1. Glucocorticoides

- a. Se cree que los glucocorticoides interfieren con el ciclo mitótico de las células linfoides activadas y estimulan la apoptosis en algunos linajes linfoides. Los glucocorticoides afectan principalmente a las células T, pero su uso crónico produce también disminución de la producción de anticuerpos.
- b. Se usan para una amplia variedad de enfermedades de mediación inmunitaria.
- c. Los glucocorticoides son agentes importantes en la supresión del rechazo del injerto; a menudo se usan en combinación con la **ciclosporina** o un agente citotóxico.

2. Ciclosporina

- a. Es un polipéptido cíclico inmunosupresor potente que se une a la **ciclofilina** e inhibe la activación de las células T auxiliares, en su mayor parte por translocación nuclear del factor de transcripción NF-AT y la posterior producción de interleucina 2 y la primera fase de activación de las células T.
- b. Presenta absorción variable del sistema GI (20 a 50%). Se deben establecer las dosis por vigilancia de su concentración sanguínea. La ciclosporina tiene $t_{1/2}$ bifásico, con una porción terminal de 10 a 25 horas; se degrada en el hígado y se elimina principalmente en la bilis.
- c. La ciclosporina se administra con mayor frecuencia por vía IV; una microemulsión permite su dosificación oral, pero aún requiere vigilancia cuidadosa de la concentración sanguínea.
- d. El principal uso de la ciclosporina es en la **supresión a breve y largo plazos del rechazo de órganos en los trasplantes** de riñón, hígado y corazón. En general, se usa en combinación con glucocorticoides.
- e. Como emulsión oftálmica se usa para aumentar la producción de lágrimas en los pacientes con inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis seca.
- f. La ciclosporina causa **nefrotoxicidad** en 25 a 75% de los pacientes, con disminución de la filtración glomerular y el flujo plasmático renal; **hipertensión** en 30%; neurotoxicidad (temblor y convulsiones) en 5 a 50% e **hirsutismo** e **hiperplasia gingival** en 10 a 30%.
- g. Es nefrotóxica de manera sinérgica con otros fármacos que alteran la función renal. La inhibición de las enzimas microsómicas hepáticas eleva su concentración plasmática; la inducción de enzimas del metabolismo de fármacos aumenta su depuración.

3. Tacrolimus

- a. Es producido por *Streptomyces tsukubaensis*. A semejanza de la ciclosporina, disminuye la actividad de la **calcineurina**, una fosfatasa dependiente del Ca^{2+} que disminuye nuclear de NF-AT y la transcripción de linfocinas específicas de las células T y su activación temprana. La inhibición de la calcineurina es mediada por la unión de tacrolimus a FKBP (proteína de unión de FK).
- b. El tacrolimus disminuye las respuestas inmunitarias tanto como humoral como celular.
- c. Este agente se administra por ambas vías, oral y parenteral.
- d. El tacrolimus tiene aprobación de uso en **el trasplante hepático**.
- e. Sus efectos adversos son similares a los de la ciclosporina; el tacrolimus puede dañar los riñones y el sistema nervioso, lo que se manifiesta por temblores, cefalea y alteración renal. Son efectos adversos frecuentes la hipertensión y la hiperpotasiemia.

4. Sirolimus

- a. El sirolimus (también llamado rapamicina) es producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Inhibe a mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos), que es un componente importante de varias vías de señal. La inhibición de mTOR interfiere con la biosíntesis de proteínas y reemplaza la transición de G1-S, que bloquea la segunda fase de la activación de las células T; también se inhibe la diferenciación de las células B.
- b. Tiene aprobación de uso para el trasplante renal; no se ha determinado su eficacia para el de hígado.
- c. Muchos de los efectos adversos de sirolimus son secundarios a la inhibición del factor de crecimiento

e incluyen la supresión de todos los elementos sanguíneos, alteración de la cicatrización de heridas y exantema; sus efectos metabólicos incluyen aumento del colesterol y de los triglicéridos plasmáticos.

5. *Azatioprina*

- a. Es un agente citotóxico que suprime la actividad de las células T en mayor grado que la de las células B. La azatioprina también inhibe la proliferación de los promielocitos en la médula ósea. Es específico de la fase S.
- b. La azatioprina se degrada hasta **mercaptopurina**, que también es inmunosupresora.
- c. Tiene mayor eficacia administrada apenas después de un reto inmunitario. Este agente puede aumentar la reacción de anticuerpos si se administra antes de un reto. La azatioprina no es eficaz sobre respuestas ya establecidas.
- d. La azatioprina se puede administrar por vía oral. Se elimina principalmente por degradación metabólica por la **oxidasa de xantinas**. Se requiere una disminución de la dosis cuando se administra junto con **alopurinol o febuxostat**, que inhiben la actividad de la oxidasa de xantinas.
- e. Se usa junto con **prednisona** en **procedimientos de trasplante** y en algunas enfermedades del sistema inmunitario, incluidos el **lupus eritematoso sistémico** y la **artritis reumatoide**.
- f. El principal efecto adverso asociado con este agente es una supresión de la médula ósea. A dosis mayores ocurren náusea y vómito ocasionales, trastornos GI y disfunción hepática.

6. *Ciclofosfamida*

- a. Es un agente alquilante desarrollado como fármaco anticanceroso.
- b. La ciclofosfamida suprime a los linfocitos B en un mayor grado que a las células T.
- c. Este agente es el fármaco ideal para el tratamiento de la **granulomatosis de Wegener**; también se usa en casos graves de **artritis reumatoide** y otros trastornos autoinmunitarios.
- d. La ciclofosfamida causa efectos adversos que incluyen cistitis y cardiomiopatía.

7. *Metotrexato*

- a. Es un agente antineoplásico con acción inmunosupresora.
- b. El metotrexato inhibe la replicación y la función de las células T y posiblemente la de las células B.
- c. Es usado para el **rechazo de injerto** y en las enfermedades autoinmunitarias inflamatorias.
- d. Este agente también ha mostrado utilidad en el tratamiento de la **psoriasis grave** refractaria a otros agentes.
- e. La hepatotoxicidad es su principal efecto adverso.

8. *Micofenolato mofetilo*

- a. El micofenolato mofetilo se hidroliza hasta ácido micofenólico, que bloquea las respuestas de células T y B por inhibición de la síntesis de purinas.
- b. Es útil para pacientes de trasplante de órganos, en especial aquellos intolerantes de ciclosporina o tacrolimus. También se ha usado en el lupus eritematoso, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal.
- c. Su toxicidad se manifiesta sobre todo por trastornos GI, cefalea y neutropenia reversible.

9. *Talidomida*

- a. Se usó como sedante en el decenio de 1960 y se retiró del mercado por sus efectos teratógenos cuando se administró durante el embarazo. La **talidomida** tiene acciones inmunorreguladoras significativas.
- b. La **talidomida** aumenta la IL-10, disminuye la actividad de TNF- α , disminuye las moléculas de adhesión celular e incrementa la inmunidad mediada por células.
- c. Se usa para el mieloma múltiple, la leucemia mielógena, los tumores sólidos como los de colon y el cáncer de próstata.

10. *Anticuerpos inmunosupresores*

a. *Globulina antitimocitos*

- (1) Anticuerpos policlonales contra linfocitos del timo humano.
- (2) Después de su administración intravenosa, se retiran los linfocitos T de la circulación, con el resultado de una menor respuesta inmunitaria mediada por células T.

- (3) Usado para tratar el rechazo de injerto y prevenirlo.
- (4) Los efectos adversos incluyen enfermedad del suero y nefritis.
- b. Anticuerpos contra Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3)**
 - (1) Anticuerpos monoclonales que reconocen a la glucoproteína de superficie CD3 en los linfocitos T.
 - (2) La adición de los anticuerpos a CD3 altera el reconocimiento de antígenos por las células T.
 - (3) Después de su administración IV, la concentración de células T disminuye muy rápido y se altera la respuesta inmunitaria.
 - (4) Se usa para prevenir el rechazo de injerto agudo.
 - (5) Sus efectos adversos incluyen el síndrome de secreción de citocinas, las reacciones anafilactoides y la toxicidad en el SNC.
- c. Basiliximab y daclizumab**
 - (1) Ambos son anticuerpos monoclonales contra CD25, una de las subunidades del receptor de IL-2.
 - (2) Los dos disminuyen la incidencia y gravedad del rechazo de trasplante renal, pero no se pueden usar para tratar el rechazo agudo.
 - (3) Sus efectos secundarios incluyen disnea, reacciones de hipersensibilidad como purito y exantema, e infecciones.
- d. Ustekinumab**
 - (1) El **ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal humano contra IL-12 e IL-23 y bloquea la unión de estas citocinas a sus receptores, lo que disminuye la activación de las células T.
 - (2) Se administra por inyección subcutánea.
 - (3) Sus reacciones adversas son infecciones de vías respiratorias altas y respuestas alérgicas.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Antagonistas del receptor H₁ de histamina

Clorfeniramina
 Bromfeniramina
 Difenhidramina
 Doxilamina
 Clemastina
 Dimenhidrinato
 Pirilamina
 Antazolina
 Meclicina
 Ciclicina
 Prometacina
 Ciproheptadina
 Loratadina
 Desloratadina
 Fexofenadina
 Acrivastina
 Cetirizina
 Levocetirizina

Cromonas

Cromolin (cromoglicato disódico)
 Nedocromil sódico

Cornezuelos

Metisergida
Metilergonovina
Ergotamina
Dihidroergotamina
Bromocriptina
Pergolida

Eicosanoides

Carboprost trometamina
Dinoprostona
Misoprostol
Prostaglandina E₁
Epoprostenol

Analgésicos no esteroideos

Paracetamol

Sales de oro

Aurotioglucosa
Tiomalato sódico de oro
Auranofina

Otros fármacos contra la RA

Penicilamina
Metotrexato
Cloroquina

DMARD

Infliximab
Adalimumab
Etanercept
Anakinra
Alefcept
Abatacept

Fármacos Antigotosos

Probenecid
Alopurinol
Febuxistat
Colchicina
Pegloticasa

Antagonistas del receptor H₂ de histamina

Cimetidina
Ranitidina
Famotidina
Nizatidina

Agonistas del receptor de serotonina

Buspirona

Sumatriptán
Rizatriptán
Eletriptán
Zolmitriptán
Almotriptán
Frovatriptán
Naratriptán
Trazodona
Tegaserod

Antagonistas del receptor de serotonina

Ciproheptadina
Ondansetrón
Granisetron
Dolasetron
Palonosetrón
Clozapina
Risperidona

AINE

Ácido acetilsalicílico
Salicilato de magnesio
Sulfasalazina
Mesalamina
Salsalato
Ibuprofeno
Naproxeno
Fenoprofeno
Ketoprofeno
Sulindac
Tolmetin
Ketorolaco
Indometacina
Piroxicam
Meclofenamato
Ácido mefenámico
Nabumetona
Flurbiprofeno
Diclofenac
Etodolaco
Celecoxib

Fármacos inmunosupresores

Azatioprina
Ciclofosfamida
Metotrexato
Ciclosporina
Tacrolimus
Sirolimus

Globulina antitimocitos
Anticuerpos contra muromonab-CD3
Basiliximab
Daclizumab
Talidomida
Micofenolato mofetilo

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un conductor de camión de larga distancia acude a su clínica de asma, refiere que estornuda en forma constante y presenta ardor ocular y lagrimeo. Indica que parece sufrir durante 1 mes más o menos estos síntomas cada primavera. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más apropiado para tratar a este paciente?

- (A) Dimenhidrinato
- (B) Escopolamina
- (C) Fexofenadina
- (D) Ceriticina

2. Después de un primer periodo de trabajo de parto prolongado, una enfermera nota hemorragia persistente de la paciente posparto sin laceraciones vaginales o cervicales, y percibe que su fondo uterino está muy blando. La frecuencia cardíaca de la paciente está ligeramente elevada y su presión arterial es 105/55 mm Hg. ¿Cuál de las siguientes sería la mejor opción terapéutica en estas circunstancias?

- (A) Paracetamol
- (B) Buspirona
- (C) Metilergonovina
- (D) Metisergida

3. Una mujer de 24 años de edad tiene antecedente de migraña con aura. Durante su última crisis la ergotamina fue mucho menos eficaz y usted decide tratar con una alternativa para esta crisis. De los siguientes receptores ¿Cuál sería la mejor diana de la actividad agonista de su nuevo tratamiento?

- (A) Receptor H_1 de histamina
- (B) Receptor adrenérgico α
- (C) Receptor 5-HT_{1B} de serotonina
- (D) Prostaglandina FP

4. Un paciente de edad avanzada tiene antecedente de tomar medicamentos “analgésicos” por prescripción y de venta libre para la artritis reumatoide. No presenta diabetes ni antecedente de nefropatía. Se ingresa a su clínica con insuficiencia renal aguda y comenta que el dolor de sus manos ha empeorado mucho en la última semana. ¿Cuál de los siguientes fármacos es la causa más probable de este efecto renal adverso?

- (A) Ibuprofeno
- (B) Prednisona
- (C) Colchicina

(D) Probenecid

5. Se identifica a un recién nacido con un defecto del tabique interauricular de origen congénito que requerirá reparación quirúrgica. La perfusión sistémica requiere que se conserve la permeabilidad del conducto arterioso. ¿Cuál de los siguientes agentes lograría mejor esta meta?

- (A)** Indometacina
- (B)** PGE₁
- (C)** PGE₂
- (D)** Celecoxib

6. Un estudiante de 24 años de edad ha estado tomando difenhidramina de venta libre (OTC) por sus síntomas de alergia durante gran parte de su vida. En fecha reciente, sin embargo, ha tenido síntomas más frecuentes por lo que aumentó la dosis del medicamento. Ahora pide a su amiga que es una estudiante de medicina que le explique cómo exactamente este agente le causa mayor sueño últimamente ¿Cuál es la respuesta más probable acerca de la difenhidramina?

- (A)** Bloquea los receptores H₁ en el cerebro
- (B)** Regula la secreción de dopamina y serotonina
- (C)** Actúa en la periferia ya que no cruza la barrera hematoencefálica
- (D)** Ejerce sus efectos por actividad agonista colinérgica muscarínica
- (E)** Contiene triptófano, que produce sedación

7. Un hombre de 35 años de edad acude a su médico con manifestación de dolor epigástrico. Explica que ha estado tomando ácido acetilsalicílico durante muchos años para el dolor relacionado con una lesión dorsal baja. El médico sospecha gastritis y prescribe un medicamento que pudiese ser útil para este paciente. ¿Con toda probabilidad qué medicamento se prescribió?

- (A)** Doxilamina
- (B)** Desloratadina
- (C)** Cetiricina
- (D)** Famotidina
- (E)** Buspirona

8. Una mujer de 30 años de edad presentó migrañas cíclicas durante muchos años. Ahora acude a su médico pidiendo un medicamento diseñado específicamente para las migrañas, no sólo uno que alivie el dolor general. Su médico decidió prescribir sumatriptán, como intento terapéutico. La paciente, que es bioquímica, desea saber cómo funciona el medicamento.

- (A)** Es un agonista de 5-HT_{1A}
- (B)** Es un agonista de 5-HT_{1D}
- (C)** Bloquea la recaptura de serotonina
- (D)** Es un antagonista de 5-HT₃
- (E)** Es un antagonista de 5-HT_{2A}

9. Una mujer de 35 años de edad acude a su médico con la manifestación principal de cefalea. Declara que sus síntomas se iniciaron hace varios meses y en fecha reciente se asociaron con vómito ocasional. También se queja de secreción láctea de las mamas y ausencia de menstruación de los últimos 3 meses. Su médico ordena una resonancia magnética (IRM) del cerebro y se diagnostica un gran adenoma hipofisario. ¿Qué medicamento con mayor probabilidad beneficiaría a esta paciente si se considera que no es una buena candidata quirúrgica?

- (A)** Metisergida
- (B)** Bromocriptina

- (C) Ergotamina
- (D) Aprotinina
- (E) Alopurinol

10. Una mujer de 24 años de edad con embarazo de 42 semanas ingresa a la sala de trabajo de parto para inducción. Un aparato de vigilancia de frecuencia cardiaca fetal muestra que actual-mente no hay sufrimiento fetal agudo. La exploración con guante estéril muestra que la paciente tiene dilatación mínima, sin borramiento significativo. Se le administra carboprost, ¿a qué eicosanoide corresponde este medicamento?

- (A) PGG
- (B) TXA₂
- (C) PGF_{2α}
- (D) PGE₁
- (E) PGH

11. Un hombre de 70 años de edad presenta un infarto de miocardio (IM). Se le ingresa a la unidad de cuidados intensivos cardiacos y recibe ácido acetilsalicílico y un bloqueador β. Se programa un procedimiento de cateterización. La esposa del paciente, que es técnica en farmacéutica, desea saber por qué se le está administrando ácido acetilsalicílico y no otro fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). ¿Cuál es la mejor respuesta a su pregunta?

- (A) El ácido acetilsalicílico inhibe a ambas COX-1 y COX-2
- (B) El ácido acetilsalicílico se une de manera irreversible a COX-1 y COX-2
- (C) El ácido acetilsalicílico es un ácido débil
- (D) El ácido acetilsalicílico se excreta por los riñones
- (E) El ácido acetilsalicílico tiene una actividad antitrombótica mucho mayor

12. Después de un trasplante renal, un paciente de 21 años de edad recibe ciclosporina, pero después de 48 horas refiere náusea importante y diarrea, y presenta un incremento súbito de transaminasas. Usted le cambia a tacrolimus, pero la náusea persiste y él manifiesta mareo y disnea ¿Cuál de los siguientes inmunosupresores sería un fármaco alterno en estas condiciones?

- (A) Micofenilato mofetilo
- (B) Etanercept
- (C) Tocilizumab
- (D) Colchicina
- (E) Basiliximab

13. Usted ha estado tratando a una mujer de 42 años de edad con artritis reumatoide (AR) leve durante 4 años con ibuprofeno. Ella regresa a su consultorio y se queja de que el dolor en la muñeca es peor y 800 mg/día del fármaco no lo alivian. Usted decide tratar su AR con etanercept y le ordena una radio-grafía de tórax. Además, informa a su paciente de que un efecto adverso grave del fármaco es:

- (A) Hemorragia GI
- (B) Alucinaciones
- (C) Infecciones
- (D) Anemia
- (E) Producción excesiva de lágrimas

Respuestas

1. **La respuesta es C.** La fexofenadina es antagonista potente del receptor H_1 de histamina; su poca penetración al sistema nervioso central (SNC) disminuye los efectos sedantes. La cetiricina es un antihistamínico de segunda generación, pero aun conlleva algunos efectos sedantes. La ranitidina es un antagonista del receptor H_2 de histamina.
2. **La respuesta es C.** La metilergonovina produce contracción potente del músculo liso uterino, que puede disminuir la hemorragia posparto. Los otros agentes también interactúan con receptores de serotonina, pero no serían tan eficaces en este caso.
3. **La respuesta es C.** Los “triptanos”, como clase, son eficaces contra los ataques de migraña agudos y todos actúan como agonistas en los receptores $5-HT_{1B}$ y HT_{1D} de serotonina. Los agonistas de los receptores adrenérgicos α , como la epinefrina, causan vasoconstricción, pero no son eficaces para la migraña; los antihistamínicos y los agentes que interfieren con el receptor FP de las prostaglandinas no serían eficaces tampoco.
4. **La respuesta es A.** Los AINE forman una clase de fármacos relacionada con toxicidad renal. La prednisona es eficaz para aliviar la inflamación de la artritis reumatoide, pero no tiene efectos renales adversos. La colchicina y el probenecid se usan para tratar la gota, no la artritis reumatoide.
5. **La respuesta es B.** Las prostaglandinas de la serie E se encargan del mantenimiento del conducto arterioso permeable. Los inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas, indometacina y celecoxib, causan el cierre de dicho conducto.
6. **La respuesta es A.** La difenhidramina bloquea los receptores H_1 del cerebro, produciendo así sedación. La secreción de dopamina y serotonina es regulada a través de los receptores H_3 . La difen hidramina cruza la barrera hematoencefálica. Este agente tiene propiedades agonistas colinérgicas muscarínicas. No se sabe que contenga triptófano.
7. **La respuesta es D.** La famotidina es un bloqueador H_2 que se usa para los síntomas de gastritis. La doxilamina es un bloqueador H_1 que se usa como auxiliar para el sueño. La desloratadina es un bloqueador de H_1 que se usa para los síntomas de alergia. La cetiricina se utiliza también para síntomas de alergia. La buspirona es un agonista de serotonina que se prescribe para tratar la ansiedad.
8. **La respuesta es B.** El sumatriptán es un agonista de $5-HT_{1D}$. Un ejemplo de agente conocido como agonista de $5-HT_{1A}$ contra la ansiedad sería la buspirona. La fluoxetina es ejemplo de un inhibidor de la recaptura de serotonina. El ondansetrón, un medicamento contra la náusea, es antagonista de $5-HT_{2A}$. El medicamento antipsicótico, risperidona, es ejemplo de antagonista de $5-HT_{2A}$.
9. **La respuesta es B.** La bromocriptina es un antagonista dopaminérgico usado para tratar la hiperprolactinemia, como en los adenomas hipofisarios, o para la supresión de la lactancia normal. También se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La metisergida se usa para la profilaxis de la migraña, la ergotamina se utiliza para tratar las crisis de migraña aguda. La aprotinina se usa en cirugía cardíaca para disminuir la cantidad de transfusiones sanguíneas. El alopurinol se utiliza para tratar la gota.
10. **La respuesta es C.** Se usa carboprost trometamina para la inducción del trabajo de parto; es un análogo de PGF_{2A} . PGG y PGH son prostaglandinas que se inhiben por los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). TX_{A2} es un inductor potente de la agregación plaquetaria. Se usa PGE_1 para el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso.
11. **La respuesta es E.** El ácido acetilsalicílico tiene mucha mayor actividad antitrombótica que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por lo que este agente se usa para la prevención del infarto de miocardio (IM) en pacientes con antecedente de IM, angina o cirugía cardíaca. El ácido acetilsalicílico

inhibe a ambas, COX-1 y COX-2; sin embargo, también lo hacen casi todos los demás AINE. El ácido acetilsalicílico no se une a las COX, pero causa su modificación covalente. El ácido acetilsalicílico es un ácido débil y se excreta por los riñones; sin embargo, este no es el motivo por el que se prefiere respecto de otros AINE en el contexto de la prevención del IM.

- 12. La respuesta es A.** El micofenolato mofetilo se convierte muy rápido en ácido micofenólico, que inhibe la biosíntesis de las purinas. Es un inmunosupresor útil en casos donde no se tolera la ciclosporina o el tacrolimus. El etanercept es un antagonista del TNF α usado en la AR y la enfermedad de Crohn. El tocilizumab es un anticuerpo contra IL-6 que sería de poco beneficio después de un trasplante de órgano. La colchicina inhibe la migración de los leucocitos y es útil en los ataques de gota aguda. El basiliximab es un inmunosupresor alternativo que puede causar disnea.
- 13. La respuesta es C.** Las infecciones son un efecto frecuente y potencialmente grave de los fármacos antirreumáticos seleccionados que modifican la enfermedad (DMARD). Los AINE causan hemorragia GI. Los DMARD no causan anemia. La ciclosporina se puede usar por su beneficio de aumentar la producción de lágrimas.

I. FÁRMACOS USADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS

A. Anemias por deficiencia de hierro

1. Hierro

a. Estructura y almacenamiento del hierro (figura 7-1)

- (1) El hierro es un componente integral del grupo hemo. Casi 70% del hierro corporal total se encuentra en la hemoglobina. El hierro hemo también es un componente esencial de la mioglobina del músculo y de varias enzimas, como catalasas, peroxidases, citocromos y otras.
- (2) El hierro se almacena en células reticuloendoteliales, hepatocitos y células intestinales como ferritina (una partícula con un centro de hidróxido férrico y una capa superficial de la proteína, apoferritina) y hemosiderina (agregado de ferritina-apoferritina).

b. Absorción y transporte

- (1) El hierro hemo es mucho más fácil de absorber a través del intestino que el hierro inorgánico.
- (2) El hierro inorgánico en forma ferrosa (Fe^{2+}) se absorbe mucho más fácil que en forma férrica (Fe^{3+}); los ácidos gástrico y ascórbico promueven la absorción del hierro ferroso.
- (3) El hierro se transporta en forma activa a través de la pared intestinal; después, se oxida a hierro férrico y se almacena como ferritina o se transporta a otros tejidos.
- (4) El hierro se transporta en el plasma unido a la glucoproteína transferrina; receptores específicos de la superficie celular se unen al complejo transferrina-hierro y se libera el hierro hacia la célula receptora por endocitosis.

c. Regulación

- (1) Excepto por la menstruación y los trastornos hemorrágicos, muy poco hierro se pierde del cuerpo y no hay mecanismo alguno para aumentar su excreción. Por lo tanto, el almacenamiento de hierro es regulado a nivel de su absorción.
- (2) Cuando la concentración de hierro plasmático es baja, el número de receptores de transferrina aumenta, lo que facilita su absorción celular, y disminuye la síntesis de ferritina, con disminución de las reservas de hierro tisulares.
- (3) Cuando las reservas de hierro son altas su absorción intestinal decrece; la síntesis de receptores de transferrina también disminuye, lo cual inhibe la captación celular adicional y aumenta la síntesis de ferritina.

2. Causas de la anemia por deficiencia de hierro

- a. Hemorragia (se pierden aproximadamente 30 mg de hierro en un ciclo menstrual normal).
- b. Deficiencias alimentarias.
- c. Síndromes de absorción deficiente.

d. Aumento de las demandas de hierro, como embarazo o lactancia.

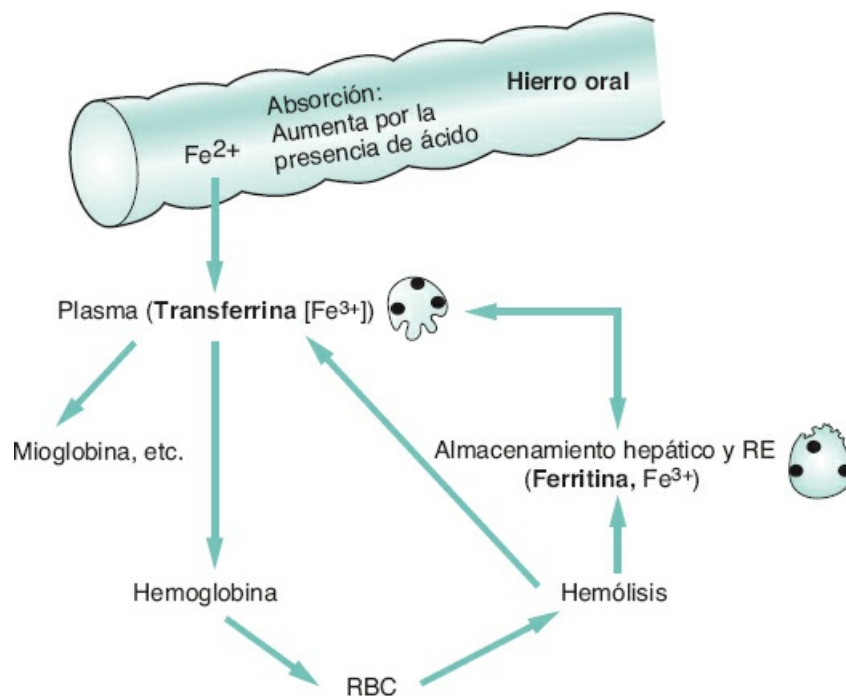


FIGURA 7-1. Absorción y circulación del hierro en el cuerpo.

3. Complementos de sales de hierro

a. Agentes orales

- (1) Se dispone de varias sales de hierro ferrosas para uso oral. Todas son esencialmente equivalentes desde el punto de vista terapéutico si se ajustan las dosis al contenido de hierro (gluco-nato, sulfato y fumarato son formas con 12, 20 y 33% de hierro por peso, en forma respectiva; también se dispone de un complejo de hierro con un polisacárido).
- (2) Cerca de 25% del hierro administrado por vía oral se absorbe; una dosis diaria usual es la de 100 a 200 mg de hierro.
- (3) El tratamiento con hierro oral requiere de 3 a 6 meses para reponer las reservas corporales.

b. Agentes parenterales

- (1) Se puede administrar una suspensión coloidal de hidróxido ferroso y dextrano por vía intravenosa (IV) en solución o inyección intramuscular.
- (2) Los agentes parenterales son útiles en los pacientes con trastornos de absorción de hierro por enfermedad inflamatoria intestinal, resección de intestino delgado, gastrectomía o defectos de absorción hereditarios.
- (3) Los agentes parenterales están indicados para aquellos pacientes con reacciones de hipersensibilidad a las sales de hierro orales.
- (4) Estos agentes son útiles en los trastornos de anemia grave, donde se desea la corrección rápida de la deficiencia de hierro.
- (5) Se pueden usar agentes parenterales para disminuir las reacciones tóxicas al inicio del tratamiento con eritropoyetina (EPO; epoetina α) en los pacientes con nefropatías.

c. Efectos adversos y tóxicos

- (1) Los complementos de sales de hierro producen malestar gastrointestinal (GI) (náusea, cólicos, estreñimiento, diarrea).
- (2) Estos complementos pueden causar reacciones de hipersensibilidad (de mayor frecuencia con la administración parenteral, que incluyen broncoespasmo, urticaria y anafilaxia).
- (3) Es posible la sobredosis fatal de hierro (1 a 10 g); los niños son en especial susceptibles. La

deferoxamina, un agente quelante del hierro, se usa para tratar la toxicidad por el metal. Administrada por vía sistémica o por lavado gástrico, la deferoxamina se une al hierro y promueve su excreción.

B. Anemias por deficiencia de eritrocitos

1. Las anemias por deficiencia de eritrocitos se tratan con mayor frecuencia con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA).

2. Eritropoyetina (EPO)

a. Propiedades

- (1) Es una glucoproteína producida en su mayor parte (90%) por las células peritubulares del riñón, indispensable para la producción normal de reticulocitos.
- (2) La hipoxia estimula la síntesis de EPO.
- (3) La EPO está disponible como EPO recombinante humana, **epoetina α** , y **darbepoetina**. La **darbepoetina** es un ESA de segunda generación con semivida de casi el doble que la de la epoetina α . Se administra por vía parenteral (IV o subcutánea).

b. Mecanismo de acción

- (1) La EPO aumenta la velocidad de proliferación y diferenciación de las células precursoras eritroides en la médula ósea.
- (2) La EPO induce la transformación de la célula progenitora eritroide más madura, unidad formadora de colonias eritroides, en un proeritroblasto.
- (3) La EPO aumenta la liberación de reticulocitos de la médula ósea.
- (4) La EPO aumenta la síntesis de hemoglobina.
- (5) La acción de la EPO requiere la presencia de reservas adecuadas de hierro.

c. **Usos terapéuticos.** La EPO se usa para tratar la anemia en los siguientes pacientes: aquellos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida tratados con zidovudina (**azidotimidina [AZT]**), los de cáncer sometidos a **quimioterapia** y quienes se encuentran en **insuficiencia renal**; todos estos trastornos y tratamientos producen anemia. La EPO también se usa en pacientes quirúrgicos para disminuir la necesidad de transfusiones. En una circunstancia que requiere incremento rápido del hematócrito, la transfusión de eritrocitos es eficaz en 1 a 3 horas, en tanto la EPO requiere de 2 a 6 semanas.

d. **Los efectos adversos y tóxicos** de la EPO incluyen hipertensión, convulsiones y cefalea, tal vez causadas por la rápida expansión del volumen sanguíneo. Se ha mostrado que los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) aumentan el riesgo de muerte y sucesos cardiovasculares graves, tanto tromboembólicos arteriales como venosos, que incluyen infarto de miocardio (IM), evento vascular cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva y oclusión del injerto de hemodiálisis, cuando se administra con una concentración diana > 12 g/dl de hemoglobina.

C. Anemias sideroblásticas

1. Las anemias sideroblásticas se caracterizan por disminución de la síntesis de hemoglobina y la acumulación intracelular de hierro en las células precursoras eritroides. El hierro está disponible pero no se incorpora a la hemoglobina de manera normal.
2. Las anemias sideroblásticas a menudo son causadas por agentes que antagonizan el fosfato de piridoxal o lo eliminan.
3. Las anemias sideroblásticas a veces ocurren en individuos alcohólicos, pacientes sometidos al tratamiento contra la tuberculosis, como isoniácida y pirazinamida, y ante ciertos trastornos inflamatorios y oncológicos.
4. La **anemia sideroblástica hereditaria** es un trastorno ligado a X.
5. La anemia sideroblástica se trata con **piridoxina** (vitamina B₆), de administración oral (la vía preferida) o parenteral. La piridoxina tiene eficacia variable en la forma acelerada de la enfermedad.

D. Anemia por deficiencia vitamínica (megaloblástica)

1. Vitamina B₁₂

a. Estructura

- (1) La vitamina B₁₂ es una molécula compleja que contiene cobalto. Varios grupos se enlazan de manera covalente al átomo de cobalto y forman las cobalaminas. Las cobalaminas endógenas en los seres humanos son metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina.
 - (a) La **metilcobalamina** es una coenzima indispensable para la producción de metionina y S-adenosilmetionina a partir de la homocisteína y para la producción de tetrahidrofolato a partir de metiltetrahidrofolato.
 - (b) La **desoxiadenosilcobalamina** participa en la reacción mitocondrial que produce succinil CoA a partir de la metilmalonil CoA; la deficiencia de vitamina B₁₂ lleva a la producción de ácidos grasos anormales.
- (2) Para uso farmacológico, la vitamina B₁₂ se provee en el derivado estable, cianocobalamina o hidroxocobala.

b. Transporte y absorción

- (1) En el estómago, la vitamina B₁₂ de los alimentos forma un complejo con el **factor intrínseco**, un péptido secretado por las células parietales. El complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂ se absorbe por transporte activo en el íleon distal.
- (2) La vitamina B₁₂ se transporta en el plasma unida a la proteína transcobalamina II y es captada y almacenada en los hepatocitos.

c. Acciones y propiedades farmacológicas

- (1) La vitamina B₁₂ es esencial para la síntesis normal del DNA y el metabolismo de los ácidos grasos. Su deficiencia causa alteración de la replicación del DNA, que es más aparente en los tejidos con división activa, como el sistema GI y los precursores eritroides. La aparición de eritrocitos grandes (megaloblásticos) o macrocíticos en la sangre, es característica de esta deficiencia. La deficiencia de vitamina B₁₂ también puede causar trastornos neurológicos irreversibles.
- (2) La vitamina B₁₂ junto con la vitamina B₆ y el ácido fólico, participa en el metabolismo de la homocisteína a cisteína. Las elevaciones de la homocisteína se asocian con una aceleración de la aterosclerosis.
- (3) La pérdida de vitamina B₁₂ del cuerpo es muy lenta (2 µg/día) y las reservas hepáticas son suficientes para hasta 5 años. La vitamina B₁₂ no se sintetiza por las células eucarióticas y por lo regular se obtiene por síntesis microbiana.
- (4) La administración parenteral de vitamina B₁₂ es estándar, porque la mayor parte de las situaciones que requieren restitución de la vitamina B₁₂ se deben a absorción deficiente. La absorción deficiente incorregible requiere administrar la vitamina por toda la vida.
- (5) Se hace aparente la mejora en la concentración de hemoglobina en 7 días y se normaliza en 1 a 2 meses.

d. Usos terapéuticos

- (1) La vitamina B₁₂ se utiliza para tratar la anemia perniciosa (secreción inadecuada del factor intrínseco con disminución subsiguiente de la absorción de vitamina B₁₂).
- (2) Se usa vitamina B₁₂ después de la gastrectomía parcial o total para mitigar la pérdida o disminución de la síntesis del factor intrínseco.
- (3) La administración de la vitamina B₁₂ se usa para restitución ante la deficiencia causada por disfunción del íleon distal con absorción defectuosa o nula del complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂.
- (4) La administración de vitamina B₁₂ es necesaria en pacientes con ingestión insuficiente de ésta en los alimentos (se observa en ocasiones en los vegetarianos estrictos).

e. Los efectos adversos de la vitamina B₁₂ son raros, incluso a grandes dosis. Pueden ocurrir

hipopotasemia y trombocitosis con la conversión de una anemia megaloblástica grave a la eritropoyesis normal por el tratamiento con cianocobalamina.

2. **Ácido fólico (vitamina B₉)**

- a. El ácido fólico está constituido por tres subunidades: pteridina, ácido *para*-aminobenzoico (PABA) y de uno a cinco porciones de ácido glutámico.
 - (1) El **ácido fólico**, por lo general, está presente en los alimentos en forma de poliglutamato, que debe convertirse a la forma monoglutamilo para su absorción. La mayor parte del folato se absorbe en las porciones proximales del intestino delgado y se transporta hacia los tejidos unidos a una proteína de unión plasmática. El ácido fólico requiere reducción por la reductasa de dihidrofolato hasta su metabolito activo, metiltetrahidrofolato.
 - (2) La leucovorina es una mezcla racémica de los estereoisómeros *d/l* del ácido 5-formiltetrahidrofólico. No requiere metabolismo por la reductasa de dihidrofolato.
- b. Los cofactores del ácido fólico proveen grupos carbono únicos para su transferencia a varios aceptores y es indispensable para la biosíntesis de las purinas y la pirimidina, **desoxitimidilato**. Una deficiencia de ácido fólico causa **alteración de la síntesis del DNA**; los tejidos con actividad mitótica, como los eritroides, se afectan de manera notoria.
- c. El catabolismo y la excreción de la vitamina B₉ son más rápidos que los de la vitamina B₁₂; las reservas hepáticas son suficientes sólo para 1 a 3 meses.
- d. El ácido fólico y la leucovorina suelen administrarse por vía oral.
- e. El ácido fólico se usa para corregir la insuficiencia alimentaria (de observación frecuente en el anciano), como complemento durante el embarazo para disminuir el riesgo de efectos del tubo neural, en la lactancia y en casos de recambio celular rápido, como la anemia hemolítica. La leucovorina se puede usar para revertir los efectos de los antagonistas del folato (ver Capítulo 12) metotrexato, pirimetamina y trimetoprima.

E. **Drepanocitemias**

1. Se ha mostrado que la **hidroxiurea** es eficaz para disminuir las crisis dolorosas en la drepanocitemia por casi 50%; también disminuye la necesidad de transfusiones sanguíneas. La hidroxiurea aumenta la producción de **hemoglobina fetal**, que hace a los eritrocitos resistentes a la deformidad drepanocítica y disminuye la expresión de moléculas de adhesión, como la L-selectina.
2. La **pentoxifilina** es una **dimetilxantina** sintética estructuralmente similar a la cafeína. Sus acciones incluyen aumento de la flexibilidad de los eritrocitos y disminución de la viscosidad sanguínea. Suele usarse para tratar la claudicación intermitente. La pentoxifilina parece inhibir a la fosfodiesterasa eritrocítica, lo que causa aumento de la actividad del adenosina 5' monofosfato cíclico eritrocítico e incremento de flexibilidad de la membrana.

II. **FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS CÉLULAS MIELOIDES**

A. Los factores de crecimiento mieloides son glucoproteínas producidas por muchas células, incluidos fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células inmunitarias, que actúan para estimular la proliferación y diferenciación de una o más líneas mieloides.

1. **El sargramostrim (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, GM-CSF, Leukine)**
 - a. El **sargramostrim** es una proteína recombinante expresada en las levaduras, cuya principal acción es estimular la mielopoiesis en vías de granulocitos-macrófagos, así como a las células progenitoras eritroides y de megacariocitos.
 - b. **Usos clínicos**
 - (1) **Disminución de la duración de la neutropenia** e incidencia de infecciones en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora o trasplante de médula ósea.
 - (2) **Movilización de las células progenitoras de la sangre periférica** ante de su colección.

- (3) Para el fracaso del injerto de médula ósea.
- c. El sargramostrim se **administra IV** y sus efectos adversos más frecuentes son **granulocitosis**, dolor óseo, fiebre, náusea y exantema.
2. **Filgrastim y pegfilgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos, G-CSF)**
- a. El filgrastim es una proteína recombinante que estimula la producción de neutrófilos en la médula ósea, sin incrementar el número de basófilos, eosinófilos o monocitos.
- b. El pegfilgrastim es un filgrastim con una molécula de polipropilenglicol añadida a su extremo N.
- c. Sus usos clínicos son similares a los del sargramustim: disminución de la duración de la neutropenia en los pacientes bajo esquemas anticáncer y aquellos con neutropenia crónica grave.
- d. Ambos, GM-CSF y G-CSF tienen una participación importante en el trasplante autólogo de células madre, que se usa cada vez más en lugar del trasplante de médula ósea.
3. **Oprelvekin (interleucina 11)**
- a. El **oprelvekin** es una forma de la **interleucina humana-11** obtenida por ingeniería genética. La IL-11 tiene diversas actividades biológicas en las células hematopoyéticas, linfopoyéticas, hepáticas, adiposas, neuronales y osteoclasticas.
- b. Se usa en la clínica para prevenir la **trombocitopenia grave inducida por la quimioterapia** y disminuir la necesidad de transfusiones plaquetarias después de la quimioterapia de mielosupresión de cánceres no mieloides.
4. El romiplostim es un péptido obtenido por ingeniería genética que se une al receptor de trombopoyetina y produce un aumento de las plaquetas dependiente de la dosis, después de 4 a 6 inyecciones subcutáneas.

III. FÁRMACOS USADOS EN LOS TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS

A. Anticoagulantes (figura 7-2)

1. Heparina

a. Estructura

- (1) Es una mezcla polimérica de mucopolisacáridos sulfatados. La heparina comercial contiene 8 a 15 repeticiones de *d*-glucosamina-*l*-ácido idurónico y *d*-glucosamina-*d*-ácido glucurónico. Tiene una carga altamente negativa al pH fisiológico.
- (2) También se dispone de las heparinas de bajo peso molecular.
- (3) La heparina se sintetiza como producto normal en muchos tejidos, incluidos pulmón, intestino e hígado. Los derivados comerciales se derivan del pulmón bovino o de extractos intestinales porcinos.

b. Acciones

- (1) Aumenta la actividad de la antitrombina por 1 000 veces.
- (a) La antitrombina inhibe a las proteasas de serina activadas en la cascada de la coagulación, incluidas la IIa (trombina), IXa y Xa.
- (b) La **heparina**, la **antitrombina** y los factores de la coagulación forman un complejo ternario. El factor de coagulación se inactiva y se libera la heparina intacta para reciclarse en una forma catalítica. Algunas pruebas sugieren que factores anticoagulantes adicionales, como el cofactor II de heparina, pueden también ser activados por la heparina.
- (c) Las heparinas de menor peso molecular actúan principalmente a través de la antitrombina, para inhibir al factor Xa; tienen poco efecto sobre la inhibición de la trombina.
- (2) La heparina tiene una actividad anticoagulante directa (puede inhibir la coagulación *in vitro*).
- (3) Libera lipasa de lipoproteínas de los lechos vasculares, lo que acelera la depuración pospran-dial de las lipoproteínas del plasma.

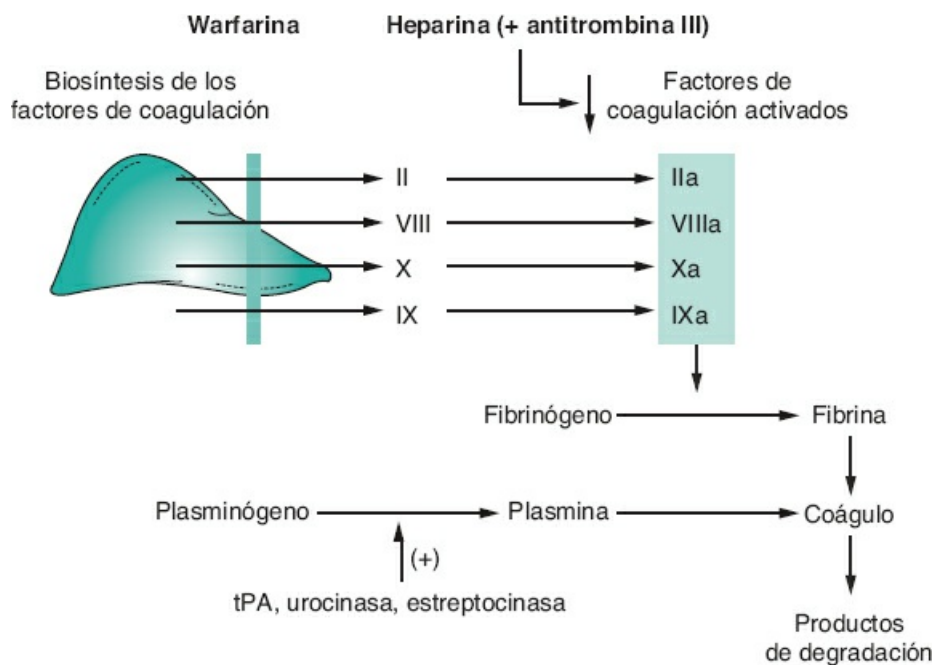


FIGURA 7-2. Sitios de acción farmacológica de los agentes antitrombóticos y fibrinolíticos.

c. Propiedades farmacológicas

- (1) La heparina debe administrarse por vía parenteral (por inyección lenta en solución o inyección subcutánea profunda); no se inyecta por vía intramuscular por su potencial de formación de hematomas.
- (2) La semivida ($t_{1/2}$) de la heparina depende de la dosis. La principal ventaja de las heparinas de bajo peso molecular es su mayor predictibilidad farmacocinética que permite la dosificación subcutánea una o dos veces al día sin necesidad de vigilancia.
- (3) La heparina se degrada en el hígado por la heparinasa hasta compuestos de menor peso molecular que se excretan en la orina.

d. Usos terapéuticos

- (1) La heparina provee profilaxis preoperatoria contra la trombosis venosa profunda.
- (2) Se administra después del IM agudo (IMA) o la embolia pulmonar.
- (3) Este agente disminuye las embolias pulmonares en pacientes con trombosis establecida.
- (4) La heparina previene la coagulación en los dispositivos de circulación extracorpórea.

e. Efectos adversos

- (1) La hemorragia es un efecto adverso frecuente, en especial en mujeres de edad avanzada. También se observa mayor incidencia de hemorragia en pacientes con nefropatía. Se puede administrar IV el sulfato de protamina, una mezcla de péptidos con cargas altamente positivas, si la hemorragia no se abate después del cese del tratamiento con heparina.
- (2) Causa trombocitopenia en 25% de los pacientes y disminución grave de las plaquetas en 5%; puede inducir anticuerpos antiplaquetarios y también la agregación y lisis de las plaquetas.
- (3) La heparina puede causar reacciones de hipersensibilidad, incluidos calosfríos, fiebre, urticaria y anafilaxia.
- (4) Puede causar alopecia reversible.
- (5) Se observan osteoporosis y predisposición a las fracturas con el uso prolongado de la heparina.

f. Contraindicaciones e interacciones farmacológicas

- (1) La heparina está contraindicada en los pacientes que sangran (interna o externamente) y en aquellos con hemofilia, trombocitopenia, hipertensión o púrpura.
- (2) También está contraindicada antes y después de intervenciones quirúrgicas cerebrales, de médula

espinal u oculares.

- (3) Se recomienda precaución extrema en el tratamiento de las embarazadas; sin embargo, los agentes alternos (derivados de la cumarina) son teratógenos.
- (4) No debería administrarse heparina junto con ácido acetilsalicílico u otros agentes que interfieren con la agregación plaquetaria.
- (5) Los fármacos con carga positiva, aminoglucósidos y algunos antagonistas del receptor de histamina, pueden disminuir la eficacia del tratamiento con heparina.

2. Anticoagulantes sintéticos, *fondaparinux*

- a. El fondaparinux es un polisacárido sintético basado en la región de unión de antitrombina de la heparina. Se administra por inyección subcutánea y se comporta como las heparinas de bajo peso molecular, pues inactiva al factor Xa.
- b. Tiene aprobación para la profilaxis de la formación de trombos en los pacientes que se someten a operaciones quirúrgicas de cadera o rodilla, el tratamiento de la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda.

3. Derivados de la cumarina

a. Estructura

- (1) Los derivados de la cumarina provienen de la 4-hidroxycumarina e incluyen dicumarol, warfarina sódica y fenprocumón.
- (2) De estos agentes, la warfarina tiene la mejor biodisponibilidad y la menor cifra de efectos adversos graves.

b. Acciones y propiedades farmacológicas

- (1) Los derivados de cumarina interfieren indirectamente con la γ -carboxilación de porciones de glutamato en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, que está acoplada con la oxidación de la vitamina K. La producción continua de factores de coagulación funcionales requiere la restitución de la vitamina K reducida, respecto de la forma oxidada; esta reducción es catalizada por la reductasa epóxido de vitamina K; que es inhibida de manera directa por los derivados de la cumarina.
- (2) Se sintetizan aún factores de coagulación, pero en menor concentración, que son subcarboxilados y presentan mucha menor actividad biológica; los factores de la coagulación producidos antes del tratamiento con cumarina declinan en su concentración en función de su semivida. Esto causa un periodo de latencia de 36 a 48 horas antes de observar sus efectos. No se alteran los trombos ya establecidos.
 - (a) La **warfarina**, administrada por vía oral, tiene una biodisponibilidad de 100%. Es altamente teratógena y fetotóxica. Con un $t_{1/2}$ de 2.5 días, la warfarina se une de manera amplia (99%) a la albúmina plasmática y puede desplazar muchos otros fármacos de ese sitio.
 - (b) El **dicumarol** es mucho menos bien absorbido; su $t_{1/2}$ de casi 2 a 10 días aumenta el potencial de crisis hemorrágicas.

c. Usos terapéuticos

- (1) Los usos terapéuticos de los derivados de cumarina son similares a los de la heparina; también incluyen el tratamiento y la profilaxis de la trombosis venosa y la embolia pulmonar. Los derivados de cumarina están indicados además para disminuir las tromboembolias en los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.
- (2) También se usan para tratar a los pacientes con fibrilación auricular, cuyo riesgo de evento vascular cerebral está muy aumentado.

d. Efectos adversos

- (1) La hemorragia es un efecto adverso frecuente de los anticoagulantes orales; se deben vigilar con frecuencia los tiempos de protrombina.
- (2) La warfarina causa infarto hemorrágico de mamas, intestino y tejidos grasos, y también cruza la placenta con facilidad y es posible que produzca hemorragia fetal. Causa defectos en la formación normal del hueso fetal y su potencial teratógeno es alto.

e. Interacciones farmacológicas

- (1) La amiodarona y la sulfipirazona inhiben el metabolismo del estereoisómero más activo de la warfarina y aumentan su actividad farmacológica.
- (2) El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos aumentan la acción de la warfarina por inhibición de la función plaquetaria y desplazamiento de la warfarina de los sitios de unión al plasma.
- (3) Los antibióticos disminuyen la producción microbiana de vitamina K en el intestino.
- (4) Los barbitúricos y la rifampicina disminuyen la eficacia de la warfarina por la inducción de enzimas microsómicas.
- (5) Los anticonceptivos orales disminuyen la eficacia de la warfarina por aumento de los factores de coagulación plasmática y disminución de la antitrombina III.

4. Hirudina y sus análogos

- a. La **hirudina**, una proteína que se encuentra en la saliva de las sanguijuelas usadas en medicina, se une directo a la **trombina y la inhibe**, en la circulación y dentro de los coágulos. No requiere antitrombina.
 - b. La bivalirudina es un análogo peptídico sintético de 20 aminoácidos de la hirudina; la desirudina y la lepirudina son análogos recombinantes de la hirudina fabricados por levaduras. Todos se administran por vía parenteral.
 - c. Estos fármacos se usan en los pacientes con angina de pecho inestable que se someten a angioplastia percutánea transluminal de las arterias coronarias y cuando se combina con fármacos antiplaquetarios adicionales (ver más adelante) en aquellos que se someten a intervenciones coronarias percutáneas. La lepirudina tiene aprobación para la anticoagulación en los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.
5. El **argatroban** es un inhibidor sintético de molécula pequeña de la trombina, derivado de la arginina. Es de utilidad en el tratamiento de pacientes en riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y después de la angioplastia coronaria.
6. El **mesilato etexilato de dabigatrán** es el primer inhibidor directo de la trombina aprobado en EUA que se usa para disminuir el riesgo de evento vascular cerebral y embolia periférica en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Su principal efecto adverso es la hemorragia.

B. Agentes hemostáticos

1. Vitamina K₁ (fitonadiona)

- a. La **vitamina K₁** se encuentra en los alimentos y está disponible para uso oral o parenteral. Se requieren sales biliares suficientes para su absorción oral. La **vitamina K** se requiere para la modificación de los factores de coagulación II, VII, IX y X postraduccion.
- b. La administración de vitamina K a los recién nacidos disminuye la incidencia de la **hipoprotrrombinemia del recién nacido**, que es en especial frecuente en los lactantes prematuros.
- c. Su administración IV es usual en los pacientes con **deficiencias alimentarias** y para la restitución de las cifras normales disminuidas por el **tratamiento antimicrobiano o una intervención quirúrgica**.
- d. La **vitamina K₁** es eficaz para revertir las **crisis de hemorragia inducidas por los agentes hipoglucemiantes orales**.

2. Fracciones plasmáticas

- a. Las fracciones del plasma deben administrarse IV.
- b. Con frecuencia se preparan a partir de sangre o plasma acumulado de múltiples individuos; por lo tanto, se asocian con un mayor riesgo de exposición a los virus de hepatitis y de la inmunodeficiencia humana (VIH; aproximadamente 80% de los hemofílicos de más de 30 años de edad presentan infección por este virus). Las técnicas de DNA recombinante que permiten la síntesis *in vitro* de estos productos eliminan tal peligro.
 - (1) Las preparaciones de proteínas plasmáticas incluyen las siguientes:
 - (a) **Concentrado del factor VIII liofilizado y factor VIII recombinante**.
 - (b) **Crioprecipitados** (fracción de proteínas plasmáticas obtenida de la sangre completa).

- (c) **Concentrados de plasma** (contienen cantidades variables de los factores II, IX, X y VII).
- (d) **Concentrados del factor IX liofilizados, factor IX recombinante.**
- (e) **Factor VIIa recombinante.**
- (f) **Trombina recombinante.**
- (g) **Antitrombina.**
- (h) **Complejo antiinhibidores de coagulantes - factores de coagulación activados.**
- (2) Usos terapéuticos. Incluyen el tratamiento de diversos defectos congénitos de la hemostasia como los siguientes:
 - (a) **Hemofilia A** (hemofilia clásica por una deficiencia del factor VIII).
 - (b) **Hemofilia B** (enfermedad de Christmas, por una deficiencia en el factor IX).
 - (c) Deficiencia hereditaria de la antitrombina III.
- 3. **Otros agentes que aumentan la capacidad coagulatoria**
 - a. El **acetato de desmopresina** aumenta la síntesis de factor VIII y puede usarse después de intervenciones quirúrgicas menores en los pacientes con **hemofilia A** leve.
 - b. El **danazol** es un andrógeno de acción débil que aumenta la síntesis del factor VIII. Rara vez se usa en algunas anemias y en la púrpura trombocitopénica idiopática refractaria.
- 4. **Inhibidores de la fibrinólisis**
 - a. **Ácido aminocaproico**
 - (1) El ácido aminocaproico es un agente sintético similar en su estructura a la lisina.
 - (2) El ácido aminocaproico inhibe de manera competitiva la activación del plasminógeno.
 - (3) Este agente se usa como adyuvante en el tratamiento de la hemofilia, para la hemorragia posquirúrgica y en los pacientes con hiperfibrinólisis.
 - b. **Ácido tranexámico.** Es un análogo del ácido aminocaproico más potente.

C. Antitrombóticos

- 1. **Ácido acetilsalicílico (ver Capítulo 6)**
 - a. El ácido acetilsalicílico **disminuye la producción de tromboxano A₂** en las plaquetas por inhibición **irreversible** de las ciclooxigenasas, en su mayor parte COX-1.
 - b. A dosis mayores (> 325 mg/día), el ácido acetilsalicílico puede **disminuir la acción antitrombótica** por disminución de la síntesis de prostaglandina I₂ (PGI₂) en las células endoteliales, que requiere actividad de la ciclooxigenasa (COX-2). Las dosis bajas pueden alterar la síntesis de PG en las plaquetas en mayor grado que en las células endoteliales y evitar este efecto.
 - c. Otros AINE (ver Capítulo 6) no tienen actividad antitrombótica comparable.
- 2. **Dipiridamol**
 - a. El dipiridamol **inhibe la captación celular de la adenosina**, que conlleva actividad vasodilatadora y antigregante plaquetaria.
 - b. El uso de dipiridamol como agente antitrombótico se limita a la profilaxis (junto con warfarina) en los pacientes con **válvulas cardíacas protésicas**.
- 3. **Ticlopidina, clopidogrel y prasugrel**
 - a. La **ticlopidina** inhibe de manera irreversible al receptor purinérgico P2Y₁₂ plaquetario, lo que disminuye la activación de la glucoproteína IIb/IIIa e impide la unión de las plaquetas al fibrinógeno, **inhibiendo así su agregación**. Tiene aprobación de uso para la prevención del evento vascular cerebral y de la trombosis de las endoprótesis coronarias. Sus efectos adversos incluyen trastornos GI (frecuentes) y neutropenia (~1%).
 - b. El **clopidogrel** es estructuralmente similar y tiene el mismo mecanismo de acción, pero menos efectos adversos y muy baja frecuencia de neutropenia.
 - c. El **prasugrel** es similar al clopidogrel pero conlleva mayor incidencia de hemorragias.
 - d. Estos agentes se usan para la profilaxis de las tromboembolias arteriales en pacientes de alto riesgo, y del evento vascular cerebral en pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT) no cardioembólica o

evento vascular cerebral, y el **síndrome coronario agudo**.

- e. Los efectos adversos también incluyen hemorragia, diarrea y exantema. Se observan los efectos máximos después varios días de tratamiento y persisten varios días después.
- 4. La **anagrelida** es un agente antitrombopénico que inhibe a los megacariocitos para el tratamiento de los pacientes con trombocitemia.
- 5. El **cilostazol** inhibe la agregación plaquetaria y tiene acciones antitrombóticas y vasodilatadoras, mediadas en parte por inhibición de la fosfodiesterasa de tipo III. Tiene aprobación de uso para el tratamiento de la claudicación.
- 6. **Inhibidores de GPIIb/IIIa**
 - a. La abundante glucoproteína plaquetaria, GPIIa/IIIb, tiene una participación crítica en la agregación plaquetaria (figura 7-3). Se trata de una integrina que cuando activada se une al fibrinógeno. Hay dos sitios de unión de GPIIa/IIIb en una molécula de fibrinógeno, lo que permite la agregación plaquetaria mediada por el fibrinógeno.
 - b. El **abciximab** es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal quimérico que contiene componentes de IgG humana y de ratón. Se une a GPIIa/IIIb y bloquea la unión de fibrinógeno. También se une al receptor de vitronectina.
 - c. La **eptifibatida** es un pequeño **péptido sintético** que compite por la unión del fibrinógeno a **GPIIa/IIIb**.
 - d. El **tirofibán** es un péptido mimético de bajo peso molecular (p.m. = 495) que se une al receptor GPIIa/IIIb (y al receptor de vitronectina).
 - e. Estos fármacos tienen aprobación de uso en los pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea por angina inestable y luego de un IM.
 - f. Todos se administran en solución IV.
 - g. Su efecto adverso más frecuente es la hemorragia, en especial cuando se utiliza en combinación con heparina.

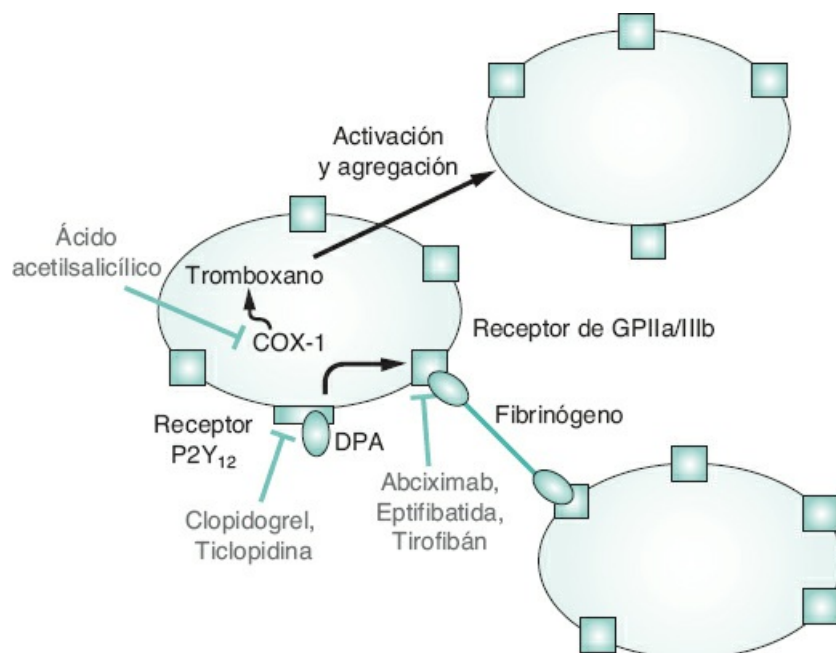


FIGURA 7-3. Sitios de acción de los fármacos antiplaquetarios.

7. Dextrán 40 y dextrán 70, 75

- a. Estos agentes son expansores de volumen plasmático que disminuyen la agregación eritrocítica y **alteran la polimerización de la fibrina y la función plaquetaria *in vivo*** por un mecanismo desconocido.

b. Sus efectos adversos incluyen **insuficiencia respiratoria, urticaria** y (rara vez) anafilaxia.

D. Trombolíticos (tabla 7-1 y figura 7-4). Los coágulos de fibrina son disueltos por la proteína proteasa de serina, plasmina. El plasminógeno inactivo se convierte en plasmina por proteólisis *in vivo* por los péptidos llamados **activadores del plasminógeno tisular**.

1. **Activador del plasminógeno tisular (tPA), alteplase, reteplase y tenecteplase**

- El tPA es una proteasa endógena que activa preferentemente al plasminógeno unido a la fibrina. El **alteplase** es una proteína humana recombinante producida por células en cultivo.
- El tPA tiene mayor especificidad por el **plasminógeno unido a la fibrina**. La activación local de la plasmina disminuye la incidencia de hemorragia sistémica.
- Reteplase y tenecteplase son formas de tPA humanos obtenidos por ingeniería genética con mayor semivida, especificidad por fibrina y resistencia al inhibidor-1 del activador de plasminógeno que el tPA natural. El aumento en la semivida permite su administración en dosis súbita más bien que continua en solución IV.
- Los antitrombóticos se usan en pacientes con **trombosis arterial aguda**, incluido el IMA y el **evento vascular cerebral**. El uso de los trombolíticos ha disminuido la morbilidad y mortalidad asociadas con el IMA y el evento vascular cerebral agudo isquémico. Los resultados después de IMA y evento vascular cerebral mejoran si su administración es rápida después de que se inicia el suceso; se recomienda por lo general entre 3 y 6 horas. También se ha usado tPA en el tratamiento de la embolia pulmonar y para la trombosis venosa profunda.
- El efecto adverso más frecuente de todos los trombolíticos es la hemorragia. Los sitios de hemorragia incluyen tanto los internos (intracraneal, retroperitoneal, GI, genitourinario, respiratorio) como los superficiales (venodisecciones, punciones arteriales, sitios de intervención quirúrgica reciente).

2. **Estreptocinasa**

- Es una proteína no enzimática que se aísla de los estreptococos; se une al plasminógeno y lo activa no enzimáticamente para producir plasmina.
- La estreptocinasa actúa sobre ambos, el plasminógeno circulante y el unido a fibrina.
- Los usos terapéuticos de la estreptocinasa incluyen tratamiento del **IMA y evento vascular cerebral, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y reperfusión de las arterias periféricas ocluidas**. También se usa como los otros trombolíticos, para **destapar catéteres venosos ocluidos**.

t a b l a 7-1 Propiedades y usos de los trombolíticos			
Fármaco	Composición	Propiedades	Usos
Alteplase	tPA humano natural recombinante	Actividad más localizada en coágulo de fibrina	IMA; evento vascular cerebral
Reteplase	Fragmento recombinante del tPA humano	Más pequeña que el tPA natural; en teoría se difunde más fácilmente al interior del coágulo de fibrina	IMA
Duteplase	tPA humano recombinante con cambio en un solo aminoácido	Actividad más localizada en el coágulo de fibrina	IMA
Estreptocinasa	Glucoproteína bacteriana, que activa al plasminógeno	No dirigida específicamente a la fibrina en los coágulos	IMA; trombosis venosa profunda
Urocinasa	Producida en el riñón, activa el plasminógeno	No dirigida específicamente a la fibrina en los coágulos	Embolia pulmonar aguda masiva; IMA I
Anistreplase	Complejo de estreptocinasa y plasminógeno	No requiere del plasminógeno endógeno	IMA

IMA, infarto de miocardio agudo; tPA, activador del plasminógeno tisular

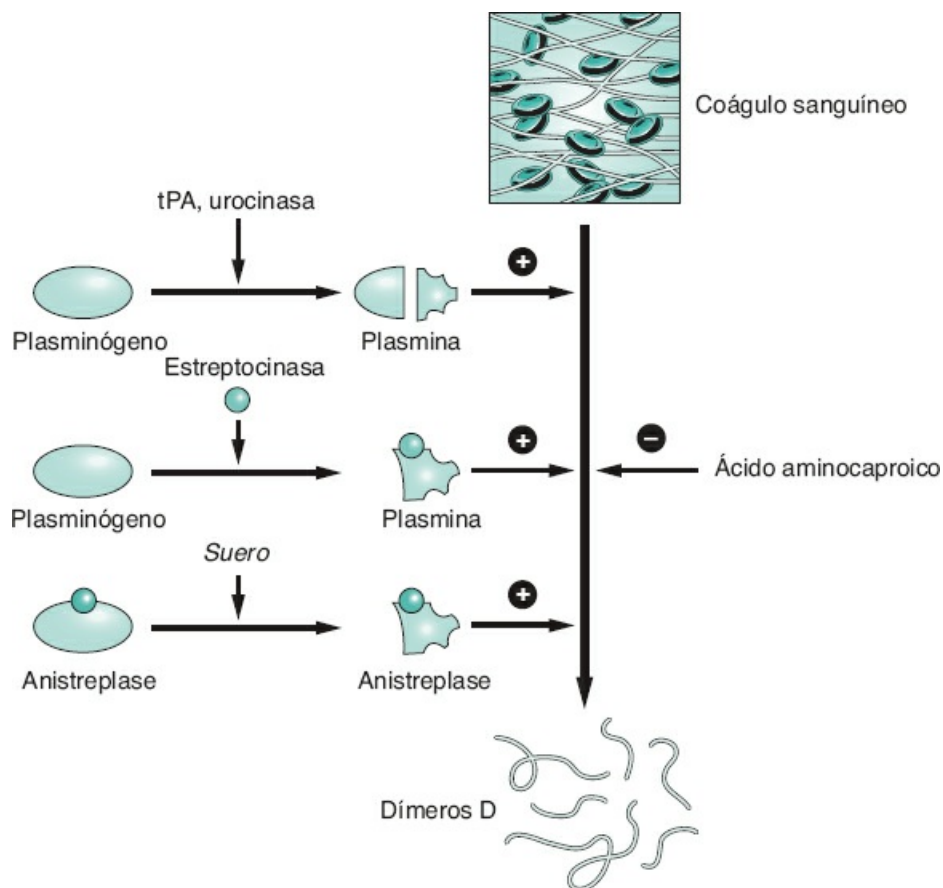


FIGURA 7-4. Acciones de los fármacos sobre el plasminógeno.

- d. El principal efecto adverso asociado con la estreptocinasa es la **hemorragia sistémica**. Muchos individuos presentan anticuerpos antiestreptococos por exposición previa a estas bacterias; esto puede disminuir la eficacia y complicar el tratamiento.
- e. Aunque la estreptocinasa se usa con frecuencia en Europa, ya no se encuentra en el mercado estadounidense.

3. Urocinasa

- a. Es una proteasa originalmente aislada de la orina; el fármaco se prepara ahora en forma recombinante en cultivos de células renales.
- b. La urocinasa activa al plasminógeno circulante y el unido a la fibrina.
- c. No tiene aprobación para el tratamiento de la embolia pulmonar. Es menos antigénica que la estreptocinasa y está indicada en los pacientes sensibles a ésta.

4. El **anistreplase** es un complejo de estreptocinasa y plasminógeno. No requiere del plasminógeno circulante y tiene una semivida más prolongada que la estreptocinasa.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Fármacos usados para las anemias

Sales de hierro

Epoetina α (eritropoyetina)

Darbepoetina α

Piridoxina (vitamina B₆)

Cianocobalamina (vitamina B₁₂)
Hidroxicobalamina (vitamina B₁₂)
Ácido fólico (vitamina B₉)
Leucovorina
Hidroxiurea
Pentoxifilina

Estimulantes de la proliferación mieloide

Sargramostim
Filgrastim
Pegfilgrastim
Oprelvekin

Anticoagulantes

Heparina
Fondaparinux
Warfarina, fenprocumón, dicumarol (genérico)
Bivalirudina
Desirudina
Lepirudina
Antitrombina
Argatroban

Agentes hemostáticos

Fitonadiona (vitamina K₁)
Factor VIII
Factor IX
Factor VIIa
Trombina
AICC
Acetato de desmopresina Danazol

Antifibrinolíticos

Ácido aminocaproico
Ácido tranexámico

Antitrombóticos

Ácido acetilsalicílico
Dipiridamol
Ticlopidina
Clopidogrel
Prasugrel
Aragrelida
Cilostazol
Dextrano

Inhibidores de GPIIb/IIIa

Abciximab
Eptifibatida
Tirofiban

Trombolíticos
Alteplase
Reteplase
Tenecteplase
Estreptocinasa
Urocinasa
Anistreplase

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un paciente ingresa al hospital para una operación de la vesícula biliar y aunque su intervención tiene éxito, en este caso se desarrolla un íleo. Esto requiere alimentación parenteral del paciente durante 8 días. Una enfermera observa que la herida quirúrgica y los sitios IV han empezado a supurar sangre en cantidades pequeñas, pero constantes. ¿Cuál de los siguientes sería el tratamiento más apropiado para este paciente?

- (A) Ticlopidina
- (B) Concentrado de factor VIII
- (C) Urocinasa
- (D) Vitamina K
- (E) Ácido fólico

2. Un hombre sometido a quimioterapia por cáncer pulmonar presenta disnea cuando sube escaleras y fatiga generalizada. Un electrocardiograma (ECG) parece normal, pero su cifra de hematócrito es de 8.1. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el más apropiado para este paciente?

- (A) Eritropoyetina
- (B) Digoxina
- (C) Ticlopidina
- (D) Vitamina B₆
- (E) Enalapril

3. Una mujer de 56 años de edad presenta pérdida temporal de la visión periférica y mareo que dura casi 10 minutos. Sus antecedentes familiares revelan que su madre tuvo enfermedad tromboembólica, pero su padre era saludable. ¿Cuál de los siguientes sería el mejor esquema profiláctico externo para esta paciente 2 días después de que aparecieron estos síntomas?

- (A) Anistreplase
- (B) Clopidogrel
- (C) Heparina
- (D) Abciximab
- (E) Estreptocinasa

4. Una mujer de 53 años de edad con obesidad es llevada al servicio de urgencias por su marido preocupado, aproximadamente 1 hora después de que se quejó de dolor abdominal constante, náusea y disnea. Un

electrocardiograma (ECG) y las pruebas enzimáticas cardíacas indican un infarto de miocardio (IM) moderado por oclusión de la arteria coronaria descendente izquierda. ¿Cuál de los siguientes sería el mejor recurso terapéutico para esta paciente?

- (A) Reteplase
- (B) Heparina
- (C) Eptifibatida
- (D) Lovastatina

5. Una pareja joven acude a su médico de atención primaria refiriendo que intentan concebir un hijo. Desearían saber si la futura madre necesita algún complemento. Junto con la recomendación de un multivitamínico con ácido fólico, el médico también sugiere un complemento de hierro. Las embarazadas presentan anemia por deficiencia de hierro debido a:

- (A) Mayor tendencia hemorrágica
- (B) Mayor deficiencia alimentaria
- (C) Absorción deficiente
- (D) Aumento de las demandas de hierro
- (E) Aumento de la excreción

6. Un hombre de 65 años de edad con diabetes presenta nefropatía terminal. Su capacidad de filtración glomerular es ahora lo suficientemente baja para requerir diálisis. Su nefrólogo también explica que el paciente requerirá inyecciones semanales de eritropoyetina sintética (EPO), dado que esta proteína normalmente es producida por el riñón. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la EPO?

- (A) Aumenta la proliferación de células precursoras eritroides en la médula ósea
- (B) Disminuye la liberación de reticulocitos de la médula ósea
- (C) Disminuye la síntesis de hemoglobina
- (D) Es independiente de la cantidad de hierro almacenado en el cuerpo
- (E) Participa en la reacción mitocondrial que produce succinil-CoA

7. Un hombre de 47 años de edad con antecedente de abuso de alcohol acude al servicio de urgencias con mareo y disnea por ejercicio. Sus estudios de laboratorio indican una cifra baja de hemoglobina. El frotis de sangre periférica muestra mayor número de esferocitos. ¿Qué agente podría usarse para tratar la anemia de este paciente?

- (A) Complementos de hierro
- (B) Eritropoyetina
- (C) Vitamina B₆
- (D) Vitamina B₁₂
- (E) Ácido fólico

8. Una mujer de 40 años de edad con obesidad mórbida se somete a una intervención quirúrgica de derivación gástrica para ayudarla a disminuir de peso. Su cirujano le recuerda que ahora tendrá que administrarse una inyección mensual de vitamina B₁₂, ya que se retiró parte de su estómago encargado de la producción del factor intrínseco. ¿Cuál de los siguientes enunciados es válido respecto de la vitamina B₁₂?

- (A) La pérdida de la vitamina B₁₂ es un proceso rápido
- (B) La molécula de vitamina B₁₂ contiene cobre
- (C) La vitamina B₁₂ no se requiere para el meta-bolismo de los ácidos grasos
- (D) Una deficiencia causa alteración de la replicación del DNA
- (E) No se observan déficit neurológicos con este tipo de anemia

9. Una embarazada de 31 años de edad acude a su obstetra para una consulta sistemática. Tiene varias preguntas para él, una de las cuales es qué hacer con los complementos que se le recomendó tomar en su primera consulta prenatal. Refiere que tiene un estilo de vida muy ocupado y a veces se olvida tomar las píldoras que se supone ingeriría. Desea saber el propósito de los complementos del ácido fólico en el embarazo.

- (A) Aumentan la capacidad de acarrear oxígeno de la sangre
- (B) Disminuyen el riesgo de defectos del tubo neural
- (C) Ayudan al crecimiento óseo del feto en maduración
- (D) Estimulan la mielopoyesis de células progenitoras eritroides
- (E) Disminuyen la viscosidad sanguínea durante el embarazo

10. Un hombre afroamericano de 29 años de edad acude al servicio de urgencias con la principal manifestación de dolor intenso en sus brazos y piernas. Puesto que esto le ha ocurrido antes, sabe que está experimentando una crisis de drepanocitemia. Declara que puesto que no tiene seguro médico sólo acude a ver a un profesional cuando experimenta estas “crisis”. ¿Qué medicamento analgésico es posible que el médico de urgencias prescriba?

- (A) Indometacina
- (B) Hidrocodona
- (C) Paracetamol
- (D) Celecoxib
- (E) Hidroxiurea

11. Una mujer de 74 años de edad recibe quimioterapia por cáncer pulmonar avanzado, acude al centro de aplicación de tales soluciones para su siguiente tratamiento. Antes de cada tratamiento se determina su cifra de leucocitos, hemoglobina y plaquetas, para asegurarse de que no esté experimentando citotoxicidad relacionada con la quimioterapia. Se introduce su muestra de sangre en el analizador y se informa que la cifra de plaquetas está peligrosamente baja. ¿Qué medicamento es posible que su oncólogo le prescriba en estas circunstancias junto con una transfusión de plaquetas?

- (A) Eritropoyetina
- (B) Oprelvekin
- (C) Filgrastim
- (D) Sargramostim
- (E) Leucovorina

12. A una mujer de 55 años de edad se le realiza una colecistectomía abierta. Ingresa para observación posoperatoria e inicia tratamiento con heparina subcutánea para prevenir la formación de trombosis venosa profunda, un factor de riesgo importante de embolia pulmonar. ¿Cuál de los siguientes enunciados es válido respecto del mecanismo de acción de la heparina?

- (A) Aumenta la actividad de la antitrombina
- (B) Desactiva las proteasas de serina de la cascada de la coagulación
- (C) Cataliza la coagulación *in vitro*
- (D) Ayuda al secuestro de lipoproteínas
- (E) Activan los factores de coagulación

13. Un hombre de 63 años tiene antecedente de fibrilación auricular. Para disminuir su riesgo de evento vascular cerebral su médico le prescribió un anticoagulante. Este agente, si bien es de beneficio importante para el paciente, conlleva riesgos, como el de hemorragia espontánea. Para vigilar lo apropiado de la dosis actual del medicamento, el paciente acude con frecuencia al laboratorio para determinar su concentración de protrombina. ¿Qué medicamento debe estar tomando este paciente?

- (A) Heparina

- (B) Fragmina
- (C) Lovenox
- (D) Cumarina
- (E) Protamina

14. Un hombre de 75 años de edad es llevado al servicio de urgencias después de encontrarlo tirado en el piso de su cuarto. Su esposa le refiere que sus antecedentes médicos incluyen dos eventos vasculares cerebrales previos, para los que ahora está tomando una “pequeña píldora que actúa en las plaquetas”. Su asistente le refiere que ahora hay agentes más recientes que actúan para prevenir la agregación plaquetaria. Él le pregunta si usted sabe los nombres de alguno de tales agentes. Usted está muy motivado porque, de hecho, apenas revisó su farmacología. ¿Qué respuesta le da?

- (A) Heparina
- (B) Cumarina
- (C) Clopidogrel
- (D) Alteplase
- (E) Dextrano

Respuestas

- 1. La respuesta es D.** Después de 6 a 7 días de alimentación parenteral, las reservas de vitamina K se consumen y se altera la biosíntesis de factores de coagulación. La ticlopidina es un anticoagulante y la urocinasa es un trombolítico; ambos estarían contraindicados en estas circunstancias. El ácido fólico no mejorará el estado del paciente.
- 2. La respuesta es A.** La eritropoyetina (EPO) estimula la producción de eritrocitos, que con frecuencia están disminuidos como consecuencia del tratamiento contra el cáncer, para corregir la cifra de hematócrito del paciente. La digoxina es un glucósido cardíaco que puede mejorar la contractilidad alterada del miocardio, pero que no se usaría en estas circunstancias. El enalapril es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que tendría poco efecto sobre el estado del paciente.
- 3. La respuesta es B.** El paciente tiene síntomas compatibles con un ataque de isquemia transitorio (AIT). Debería instituirse un tratamiento profiláctico antiplaquetario mientras se confirma el diagnóstico. La heparina no es adecuada para uso externo. El anistreplase y la estreptocinasa son trombolíticos que se pueden usar en las horas que siguen a un evento vascular cerebral trombótico, pero no después de 2 días de un posible AIT.
- 4. La respuesta es A.** Los trombolíticos, como el activador de plasminógeno tisular recombinante (tPA) reteplase, disminuyen la mortalidad y la morbilidad si se usan poco después de un infarto de miocardio agudo (IMA). La heparina podría usarse después de la resolución del IMA. Si la paciente tiene cifras mayores de lo recomendado de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), debería tratarse con un fármaco de disminución del colesterol, como la lovastatina.
- 5. La respuesta es D.** El embarazo y la lactancia son estados de aumento de las demandas de hierro. Si bien la mayor tendencia hemorrágica, la deficiencia en los alimentos y la absorción deficiente del metal son causas reales de anemia por deficiencia de hierro, no son las principales durante el embarazo. Las reservas de hierro son reguladas en el ámbito de la absorción y se pierde muy poco del cuerpo.
- 6. La respuesta es A.** La eritropoyetina (EPO) aumenta la velocidad de proliferación y diferenciación de las células precursoras eritroides en la médula ósea. Favorece la liberación de reticulocitos. También

incrementa la síntesis de hemoglobina. La eritropoyetina requiere reservas adecuadas de hierro. La participación en la reacción mitocondrial que produce la succinil-CoA se refiere al mecanismo de acción de una de las cobalaminas naturales, la desoxiadenosilcobalamina.

7. **La respuesta es C.** Puede ocurrir anemia sideroblástica en los pacientes alcohólicos y aquellos bajo tratamiento de la tuberculosis. Este trastorno se trata con complementos de vitamina B₆ (piridoxina). Los complementos de hierro se usan para la anemia por deficiencia de hierro. La eritropoyetina se usa para la anemia por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la quimioterapia y la insuficiencia renal. La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se usan para las anemias megaloblásticas causadas por su consumo.
8. **La respuesta es D.** La deficiencia de vitamina B₁₂ es causa de la replicación alterada del DNA. La pérdida de vitamina B₁₂ es un proceso muy lento pues las reservas hepáticas son suficientes para hasta 5 años. La molécula de vitamina B₁₂ contiene cobalto. La vitamina B₁₂ es indispensable para el metabolismo normal de los ácidos grasos. La deficiencia de vitamina B₁₂ causa trastornos neurológicos irreversibles.
9. **La respuesta es B.** Se ha mostrado que los complementos de ácido fólico disminuyen la incidencia de defectos del tubo neural. El aumento de la capacidad de acarreo de oxígeno de la sangre se refiere a una posible participación de los complementos de hierro. El calcio es útil para ayudar al crecimiento óseo. La estimulación de la mielopoyesis de células progenitoras eritroides se refiere al mecanismo de acción de la eritropoyetina. Finalmente, la disminución de la viscosidad sanguínea durante el embarazo se refiere a la pentoxifilina; sin embargo, este medicamento no se recomienda durante la gestación.
10. **La respuesta es E.** La hidroxiurea aumenta la producción de hemoglobina fetal y ha mostrado eficacia para disminuir el dolor en las crisis drepanocíticas. La indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de uso frecuente para el dolor relacionado con la artritis reumatoide. La hidrocodona es un analgésico narcótico que se recomienda sólo en casos de dolor grave, como el causado por una intervención quirúrgica. Es poco probable que el paracetamol sea útil para las circunstancias de este paciente y el agente se usa para el dolor leve a moderado. El celecoxib es un inhibidor de la COX-2 usado en una diversidad de trastornos inflamatorios.
11. **La respuesta es B.** Se ha mostrado que el oprelvekin disminuye la necesidad de transfusiones plaquetarias después de una quimioterapia mielosupresora. La eritropoyetina se usa para la anemia. El filgrastim y el sargramostim se usan para la neutropenia. La leucovorina se utiliza en pacientes bajo tratamiento con metotrexato para prevenir algunos de sus efectos secundarios.
12. **La respuesta es A.** La heparina aumenta la actividad de la antitrombina 1 000 veces. La antitrombina, a su vez, activa las proteasas de serina de la cascada de coagulación. La heparina tiene una actividad anticoagulante directa y puede inhibir la coagulación *in vitro*. La heparina libera lipasa de lipoproteína de los lechos vasculares, lo que acelera la depuración de las lipoproteínas del plasma. El factor de la coagulación se inactiva, lo que produce liberación de heparina y permite su reciclado.
13. **La respuesta es D.** La cumarina suele usarse en los pacientes con fibrilación auricular para la prevención de sucesos tromboembólicos, como el evento vascular cerebral. El tiempo de protrombina debería determinarse con frecuencia en pacientes que toman cumarina, ya que la hemorragia es un efecto adverso común. La heparina se vigila con el tiempo parcial de tromboplastina. Dalteparina y enoxaparina son derivados de bajo peso molecular de la heparina que no requieren vigilancia por el laboratorio. La protamina es un agente usado para revertir la acción de la heparina.
14. **La respuesta es C.** El clopidogrel actúa por inhibición de la agregación plaquetaria. La heparina actúa por aumento de la actividad de la antitrombina. La cumarina interfiere con la carboxilación y de varios factores de coagulación. El alteplase es un trombolítico. El dextrano altera la polimerización de fibrina y la función plaquetaria.

I. ANTIEMÉTICOS

A. Reflejo del vómito

1. El reflejo del vómito es coordinado bajo el control de un **centro del vómito** bilateral en la porción dorsal de la formación reticular del bulbo raquídeo.
2. La intervención farmacológica depende de la depresión del centro del vómito o la inhibición de estímulos, que se reciben de diversas fuentes:
 - a. **Área postrema** (zona desencadenante de los quimiorreceptores, CTZ)
 - b. **El aparato vestibular**
 - c. **Aferentes periféricos** desde la faringe, el sistema digestivo y genitales
 - d. **Centros corticales superiores**

B. Los antieméticos son útiles para el tratamiento del vómito asociado con la cinetosis, la emesis inducida por quimioterapia (EIQ), la emesis inducida por radiación (EIR), náusea y vómito posoperatorios (PONY, *postoperative nausea and vomiting*), y otras causas.

1. Antagonistas de colinorreceptores

- a. Los antagonistas colinérgicos **disminuyen la excitabilidad de los receptores laberínticos** y deprimen la conducción desde el aparato vestibular hacia el centro del vómito.
- b. Los antagonistas de colinorreceptores, como la escopolamina, se utilizan para tratar la **cinetosis** y en el **preoperatorio**. No son útiles para tratar la náusea causada por la quimioterapia.
- c. Los antagonistas de colinorreceptores producen efectos adversos, que incluyen mareo, boca seca y visión borrosa.
- d. La **escopolamina** es el agente preferido porque tiene duración de acción relativamente prolongada y acción más pronunciada en el SNC. La **administración transdérmica** de escopolamina mediante parche disminuye la incidencia de efectos adversos y produce alivio del síntoma durante 72 horas.

2. Antagonistas del receptor H_1 de histamina

- a. Los antagonistas del receptor H_1 de histamina incluyen **meclizina**, **ciclicina** **dimenhidrinato** y **prometacina**.
- b. Estos agentes actúan por inhibición de las vías de la histamina y las colinérgicas del aparato vestibular.
- c. Se usan antagonistas del receptor H_1 de histamina para **tratar la cinetosis y el vértigo**.
- d. **Ciclicina** y **meclizina** se usan para la náusea y vómito asociados con el **embarazo**.
- e. Estos agentes producen sedación y boca seca en grados variables, así como otros efectos secundarios anticolinérgicos.

3. Antagonistas del receptor de dopamina

a. **Metoclopramida** (ver IV B)

b. **Fenotiacinas y butirofenonas**

- (1) Estos agentes incluyen a la fenotiacina, **proclorperacina** y la **prometacina**, y a una butirofenona, **droperidol**, disponible sólo en fórmula intravenosa (IV).
- (2) Estos agentes **bloquean los receptores dopaminérgicos en el CTZ** y parecen inhibir la transmisión periférica hacia el centro del vómito. También **bloquean los receptores adrenérgicos α_1** . La **proclorperacina** bloquea también a los **colinorreceptores muscarínicos**.
- (3) Estos agentes se utilizan para tratar EIQ, EIR y PONY.
- (4) Las acciones adversas incluyen efectos anticolinérgicos, mareo, boca seca y visión borrosa (menos pronunciados con el **droperidol**), **efectos extrapiramidales** e hipotensión postural. Estos agentes están **contraindicados** en la **enfermedad de Parkinson por sus efectos extrapiramidales**.
- (5) El uso de **droperidol** se vincula con prolongación del espacio **Q-T** y **taquicardia en entorchado**, y es motivo de una alerta en las instrucciones dentro del empaque del medicamento.

4. **Antagonistas del receptor 5HT₃ de serotonina**

a. **Ondansetrón, dolasetrón, ganisetrón y palonosetrón**

- (1) Estos agentes son antagonistas de los receptores 5-HT₃ de serotonina, componentes clave del SNC y el tubo digestivo para desencadenar el vómito.
- (2) Estos agentes son muy eficaces contra **EIQ** y **EIR** agudas, y para PONY. **No son eficaces para la náusea** y el vómito inducidos por la **cinetosis**.
- (3) Estos agentes se pueden administrar por vía oral y parenteral, excepto el **palonosetrón**, que sólo se administra por vía intravenosa.
- (4) El **palonosetrón** tiene duración de acción prolongada, con semivida de 40 horas.
- (5) Puede ser necesaria la disminución de la dosis de **ondansetrón** para los pacientes con insuficiencia hepática.
- (6) Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos son cefalea y estreñimiento leve.
- (7) El **dolasetrón** prolonga el intervalo Q-T.

- b. Estos agentes a menudo se combinan con **corticoesteroides, como la dexametasona** para producir mayor efecto antiemético.

5. **Canabinoides**

- a. **Dronabinol** y **nabilona** son preparados derivados del Δ -9-tetrahidocannabinol, el canabinoide activo en la marihuana.
- b. Estos fármacos actúan por **inhibición del centro del vómito por estimulación de un subtipo de receptor de cannabinoides**.
- c. Son agentes alternativos **usados para controlar EIQ**.
- d. Sus efectos adversos incluyen sedación, taquicardia, hipotensión y alteraciones conductuales semejantes a las asociadas con el uso de marihuana (ver V X F).

6. **Benzodiacepinas**

- a. Incluyen, **lorazepam** y **diazepam**.
- b. Las benzodiacepinas actúan como agentes ansiolíticos para disminuir la **emesis anticipatoria**. El **diazepam** es útil para el tratamiento del vértigo y controla los síntomas de la **enfermedad de Ménière** en 60 a 70% de los pacientes.

7. **Antagonista del receptor de neurocinina 1**

- a. El **aprepitant** (el fosaprepitant es una fórmula profármaco IV) se usa para tratar la **fase diferida (o tardía) de la emesis por quimioterapia**.
- b. El aprepitant se usa en combinación con antagonistas de 5-HT₃ y corticoesteroides.
- c. Su metabolismo es mediante la CYP3A4 y, por lo tanto, puede inhibir el correspondiente de otros fármacos que usan la misma vía. Los fármacos que inhiben la CYP3A4 pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas.

- d. Sus efectos adversos incluyen diarrea y fatiga.

II. ANOREXÍGENOS Y ESTIMULANTES DEL APETITO

A. Características generales de los anorexígenos

1. Los anorexígenos son fármacos que **disminuyen el apetito o promueven la saciedad**. Se utilizan para el **tratamiento adyuvante de la obesidad**.
2. El uso prolongado de algunos anorexígenos puede llevar a la **dependencia** física o psicológica.

B. Anfetaminas y sus derivados seleccionados

1. **Anfetamina, metanfetamina y fentermina actúan centralmente** y elevan la concentración de catecolaminas y dopamina en las sinapsis, con producción de **disminución de la conducta de búsqueda de alimentos**. Tienen eficacia limitada como agente anorexígeno, principalmente durante las primeras semanas que siguen al inicio del tratamiento.
2. Estos agentes conllevan alto riesgo de dependencia.

C. Orlistat

1. Es un inhibidor reversible de la lipasa que se usa para el **tratamiento de la obesidad** y está disponible también sin receta. **Inactiva a las enzimas**, lo que las hace no disponibles para digerir las grasas de los alimentos. El orlistat **inhibe la absorción de grasas por casi 30%**.
2. Este agente está contraindicado en pacientes con **colestasis y síndromes de malabsorción**.
3. Deben administrarse **vitaminas liposolubles** como complemento cuando se toma orlistat.
4. Son efectos secundarios GI mayores: manchado fecal, flatulencia y diarrea.

D. El dronabinol (Δ -9-tetrahidrocanabinol) **estimula el apetito**, entre sus otras actividades, motivo por el que puede usarse en pacientes desnutridos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (**SIDA**) y **cáncer**, por falta de apetito.

E. El megestrol es un agente progestacional con el efecto secundario de **aumento del apetito**. Se puede usar en forma líquida, o más a menudo, en forma de píldora. Su uso conduce a mayor **ingestión calórica y aumento de peso**. Este agente se usa también como de segunda o tercera línea para pacientes con **cáncer mamario** que avanzó a pesar del tamoxifeno (ver Capítulo 12).

III. AGENTES USADOS PARA TRASTORNOS DEL SISTEMA DIGESTIVO ALTO

A. La meta del tratamiento para los trastornos del sistema digestivo alto (**úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico [ERGE]**) es **disminuir la producción de ácido gástrico, neutralizar los H^+ gástricos o proteger las paredes del estómago** del ácido y la pepsina liberados.

B. Antiácidos

1. Características generales

- a. Los antiácidos son **bases débiles** que se toman por vía oral y **neutralizan parcialmente el ácido gástrico, disminuyen la actividad de la pepsina y estimulan la producción de prostaglandinas**.
- b. Los antiácidos disminuyen el dolor relacionado con las úlceras y pueden promover su cicatrización.
- c. Los antiácidos han sido sustituidos en gran parte por otros fármacos para los trastornos GI, pero aún se usan como remedios para la dispepsia de venta libre.

2. Agentes prototipo

a. Bicarbonato de sodio

- (1) El bicarbonato de sodio reacciona con el ácido clorhídrico gástrico para formar cloruro de sodio y dióxido de carbono. Puede producir náusea y eructos.

- (2) Algo del bicarbonato de sodio sin reaccionar se absorbe por vía sistémica y puede causar una alcalosis metabólica. **No debe usarse para el tratamiento a largo plazo.**
- (3) El bicarbonato de sodio está **contraindicado en la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal** porque su elevado contenido de sodio puede aumentar la retención de líquidos.

b. Carbonato de calcio

- (1) El carbonato de calcio reacciona con el ácido clorhídrico gástrico para formar cloruro de calcio y dióxido de carbono. También puede causar náusea y eructos.
- (2) El carbonato de calcio se absorbe parcialmente del tubo digestivo y, por lo tanto, puede causar algunos efectos sistémicos, como la alcalosis metabólica. **No debe usarse para el tratamiento a largo plazo.**
- (3) El carbonato de calcio puede estimular la secreción de gastrina y, por lo tanto, producir rebote ácido.

c. Hidróxido de magnesio

- (1) El hidróxido de magnesio no se absorbe del tubo digestivo y, por lo tanto, **no produce efectos sistémicos**. Este agente se puede utilizar para el tratamiento a largo plazo.
- (2) El efecto adverso más frecuente relacionado con el hidróxido de magnesio es la **diarrea**.

d. Hidróxido de aluminio

- (1) El hidróxido de aluminio **no se absorbe** en el tubo digestivo; no tiene efectos sistémicos.
- (2) El hidróxido de aluminio causa **estreñimiento**.

e. Los productos combinados incluyen hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio para alcanzar un balance entre los efectos adversos de ambos agentes en el intestino.

f. El bicarbonato de sodio y el carbonato de calcio, en presencia de producto lácteos que contienen calcio puede causar hipercalcemia y alcalosis metabólica, con insuficiencia renal (síndrome de leche y alcalinos).

3. Interacciones farmacológicas. Los antiácidos alteran la biodisponibilidad de muchos fármacos por los siguientes mecanismos:

- a. El aumento del pH gástrico** producido por los antiácidos disminuye la absorción de fármacos ácidos y aumenta la de los básicos.
- b. El ión metálico** en algunos preparados puede **quelar otros fármacos** (p. ej., **digoxina y tetraciclina**) y **prevenir su absorción**.

C. Inhibidores de la producción gástrica de ácido (figura 8-1).

1. Antagonistas del receptor de H_2 de histamina

- a. Mecanismo de acción.** Los antagonistas del receptor H_2 , **cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina**, actúan como **inhibidores competitivos del receptor H_2 de histamina en la célula parietal**, con el resultado de disminución notoria de la secreción gástrica de ácidos **estimulada por la histamina**. Aunque otros agentes, como la gastrina y la acetilcolina, pueden inducir una secreción de ácido, la **histamina** es el mediador final predominante que **estimula la secreción de ácido** por las células parietales. Estos fármacos se absorben muy rápido y se observan sus efectos **en unos cuantos minutos a horas**.

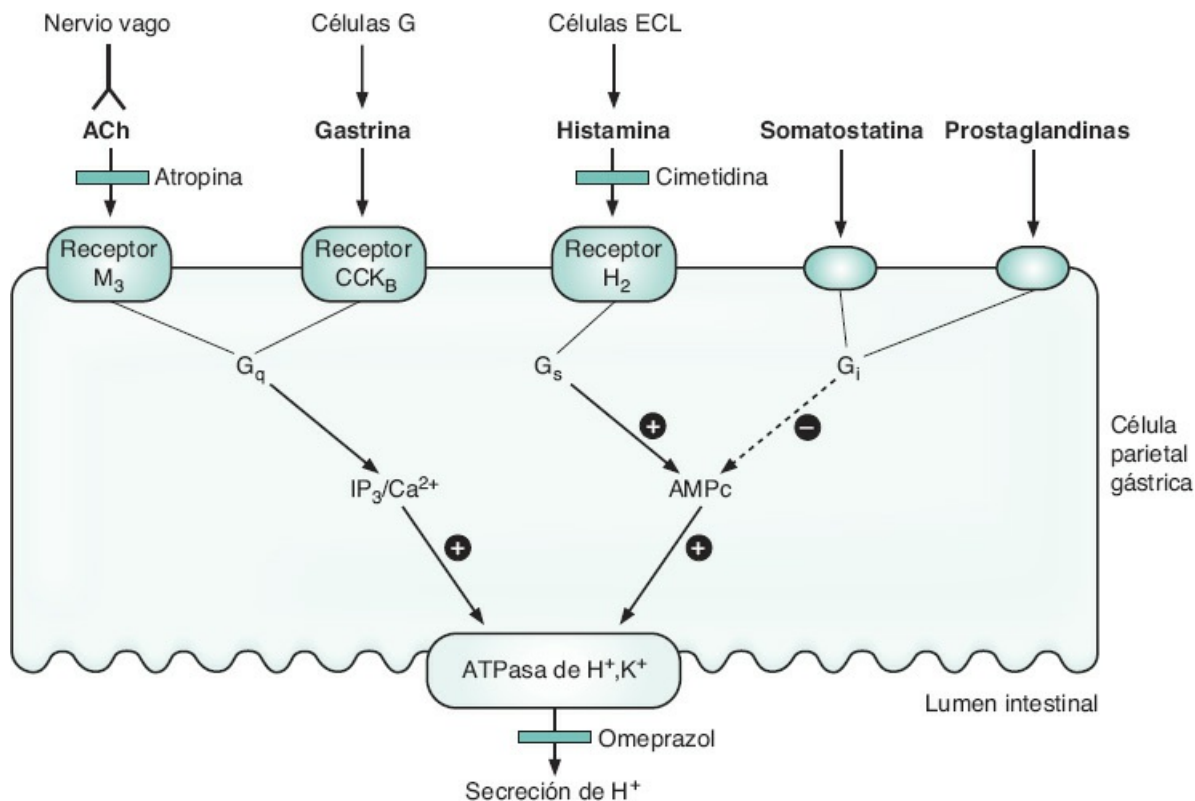


FIGURA 8-1. Sitio de acción de tres clases de fármacos antisecretores en las células parietales: AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; H_2 , receptor 2 de histamina; M_1 , receptor muscarínico.

b. Usos terapéuticos: se usan antagonistas del receptor H_2 de histamina como agentes únicos para tratar la **enfermedad ulcero péptica** (al suspenderlos abruptamente se observa recurrencia en 90% de los pacientes) **ERGE**, **gastritis relacionada con el estrés** (administrados IV en contextos de cuidados intensivos) y **dispepsia no relacionada con úlceras**. Excepto por este último trastorno, su uso ha sido sustituido en gran parte por los inhibidores de la bomba de protones [IBP]) (ver más adelante).

c. Efectos adversos

- (1) Los antagonistas del receptor H_2 de histamina se relacionan con una baja incidencia de malestar GI leve y cefalea. Ocurre confusión con la administración IV, en especial en el adulto mayor y, sobre todo, con la **cimetidina**.
- (2) La **cimetidina** es también un **antagonista del receptor de andrógenos** y puede inducir ginecomastia e impotencia.
- (3) La **cimetidina** compete con otros fármacos por el metabolismo por el sistema de oxidasa de función mixta del **citocromo P-450**; puede **aumentar la semivida** de los fármacos que se degradan por este sistema (p. ej., **warfarina**, **teofilina**, **fenitoína** y **benzodiazepinas**).
- (4) Ranitidina, famotidina y nizatidina no se unen al receptor de andrógenos; su efecto sobre el metabolismo de los fármacos es mínimo.

2. Inhibidores de la bomba de protones

a. Omeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, pantoprazol y rabeprazol son inhibidores covalentes irreversibles de la bomba de protones ATPasa H^+/K^+ en las células parietales. Como bases débiles lipofílicas, estos **profármacos** de administración oral y liberación prolongada (para protegerlos de su destrucción por el ácido gástrico) se concentran en los compartimientos ácidos de las células parietales. Ahí son **rápidamente convertidos en el catión activo**, que forma un enlace disulfuro covalente con la bomba de protones ATPasa H^+/K^+ , que da lugar a su inactivación, lo que así bloquea el transporte de ácido de la célula a la luz gástrica.

b. Estos agentes disminuyen la secreción de ácido basal y la estimulada por alimentos. Los efectos

deseados pueden requerir de 3 a 4 días, ya que no todas las bombas de protones se inhiben con la primera dosis de estos medicamentos.

- c. Su biodisponibilidad disminuye de manera significativa por la presencia de alimentos e ideal-mente, deberían administrarse una hora antes de comer.
- d. Estos agentes son los fármacos más eficaces para el tratamiento de todas las formas de **ERGE**.
- e. Los IBP, administrados con antibióticos (p. ej., la **eritromicina y amoxicilina y metronidazol “tratamiento triple”**) y tal vez el subsalicilato de bismuto, se prefieren para tratar las **úlceras asociadas con *Helicobacter pylori***. (Ver tabla 8-1 para la información sobre su uso en esquemas de tratamiento de las úlceras.)
- f. Estos agentes se usan para la cicatrización de **úlceras causadas por el tratamiento con AINE**.
- g. El **omeprazol**, por administración oral IV, cuenta con la aprobación de uso de la FDA para disminuir la **hemorragia de la mucosa relacionada con el estrés**.
- h. Estos agentes son útiles en pacientes con **gastrinomas** hipersecretorios de ácido no tratables.
- i. Los efectos adversos incluyen cefalea y trastornos GI; la disminución en la producción de ácido puede permitir la sobreproliferación bacteriana, con mayor incidencia de infecciones respiratorias e intestinales.

D. Agentes protectores

1. Sucralfato

- a. El sucralfato, un complejo de polisacárido con hidróxido de aluminio, tiene afinidad particular por las proteínas expuestas en el cráter de las **úlceras duodenales**; protege las zonas ulceradas de un mayor daño y promueve su cicatrización. El sucralfato estimula la producción de pros-taglandinas en la mucosa e inhibe a la pepsina. Se utiliza en contextos de atención crítica para prevenir la **hemorragia relacionada con el estrés**.

- b. El sucralfato produce estreñimiento y náusea.

2. El **misoprostol**, un análogo de la prostaglandina E_1 que actúa en el sistema digestivo para **estimular la producción de bicarbonato y moco**, se usa rara vez para disminuir la incidencia de la hemorragia relacionada con el estrés debido a sus características de efectos adversos y su esquema de dosificación de cuatro veces al día.

3. **Subsalicilato de bismuto** —ver VI B2.

t a b l a 8-1 Combinaciones aprobadas por la FDA o recomendadas por el American College of Gastroenterology para el tratamiento de la úlcera péptica						
Compuestos con bismuto	Antibacteriano 1	Antibacteriano 2	Inhibidor de ácido	Rx	Comentarios	Efectos adversos
Subsalicilato de bismuto, 4 × día	Metronidazol, 3 × día	Amoxicilina o tetraciclina, 4 × día		14 días	“Tratamiento triple”; si no resulta eficaz se sospecha resistencia al metronidazol	Náusea, diarrea, vómito
Subsalicilato de bismuto, 4 × día	Claritromicina (se usa cuando hay resistencia al metronidazol), 3 × día	Amoxicilina o tetraciclina, 4 × día		14 días	“Triple tratamiento alternativo”	Náusea, diarrea, vómito
Subsalicilato de bismuto, 4 × día	Metronidazol, 3 × día	Tetraciclina, 4 × día	Omeprazol, 2 × día	7 días	Tasa de curación 15% mayor que con el “Tratamiento triple”	Incidencia muy disminuida de efectos GI secundarios
Citrato de bismuto, 2 × día	Claritromicina, 3 × día		Ranitidina, 2 × día	14 días	Bismuto en combinación con ranitidina	Náusea, diarrea
Subsalicilato de bismuto	Tetraciclina más metronidazol		Ranitidina o cimetidina	14 días	Bismuto en combinación con estos antibióticos	Náusea, diarrea, melena
	Claritromicina, 3 × al día	Metronidazol	Omeprazol	14 días	Casi tan eficaz como el “Tratamiento triple”	Náusea, pérdida del gusto
	Claritromicina, 3 × al día	Amoxicilina	Omeprazol	14 días	Casi tan eficaz como el “Tratamiento triple”	Náusea

IV. AENTES PROCINÉTICOS

- A. Los fármacos procinéticos aumentan la fuerza contráctil del sistema digestivo y aceleran el tránsito del contenido intestinal.

B. Metoclopramida

1. Es un **antagonista del receptor de dopamina**. El bloqueo de los receptores de dopamina inhibitorios en el sistema digestivo puede permitir el predominio de las acciones estimulantes muscarínicas de la ACh en las sinapsis. La metoclopramida también **bloquea los receptores D₂ de dopamina dentro del CTZ**.
2. Este agente **aumenta el tono esofágico inferior, estimula el vaciamiento gástrico e incrementa la velocidad de tránsito por el intestino delgado**.
3. La metoclopramida se usa para **tratar la esofagitis por reflujo, las deficiencias motoras gástricas y la gastroparesia del paciente con diabetes**; también se utiliza para **facilitar la colocación de una sonda de alimentación nasointestinal en pacientes enfermos de gravedad**.
4. La metoclopramida se usa también como **antiemético en relación con la náusea de la quimioterapia** (p. ej., cisplatino y doxorubicina) y el **vómito inducido por narcóticos**.
5. La metoclopramida produce sedación, efectos extrapiramidales y aumento de la secreción de prolactina.

V. FÁRMACOS USADOS PARA DISOLVER LOS CÁLCULOS BILIARES

A. Ursodiol

1. Es un **ácido biliar natural**, requiere administrarse durante **meses para alcanzar** un efecto completo.
2. La forma conjugada de este fármaco **disminuye la síntesis y secreción de colesterol hepáticas hacia la bilis y su reabsorción por el intestino**. Disuelve de manera eficaz los **cálculos biliares de colesterol**.
3. Este agente se puede usar para la prevención de los cálculos biliares en pacientes sometidos a **disminución rápida de peso**.
4. El ursodiol conlleva baja incidencia de diarrea.

VI. ENZIMAS DIGESTIVAS DE RESTITUCIÓN

A. Pancreolipasa

1. Es un preparado **enzimático digestivo de restitución** obtenido a partir de enzimas semipurificadas que contiene mezclas diversas de lipasa y enzimas proteolíticas, como tripsina y amilasa.
2. Se usa para tratar la **insuficiencia pancreática exocrina** asociada con la **fibrosis quística** y la **pancreatitis**.
3. Sus efectos adversos son mínimos, con malestar GI ocasional e hiperuricosuria.

VII. AGENTES QUE ACTÚAN EN EL SISTEMA DIGESTIVO BAJO

A. Los laxantes (reblandecedores de heces) actúan principalmente en el intestino grueso para **promover un aumento del líquido** acumulado en su interior, **disminuyen la absorción neta de líquidos** o alteran la **motilidad**. Estas acciones facilitan la evacuación de la materia fecal. Los laxantes no deberían usarse crónicamente, ya que pueden inducir “dependencia de laxantes”.

1. Laxantes de aumento de volumen

- a. Los laxantes de aumento de volumen incluyen **psyllium**, **metilcelulosa** y **policarbófilo**.
- b. Los laxantes de aumento de volumen se absorben mal del lumen intestinal y **retienen agua en el intestino**. La mayor masa luminal **estimula el peristaltismo** y laxa después de 2 a 4 días: se requiere hidratación adecuada.
- c. Estos agentes constituyen el tratamiento ideal del **estreñimiento crónico**.

- d. Pueden causar distensión abdominal y flatulencia.
 - 2. **Agentes osmóticos.** Se usan para el estreñimiento agudo y crónico.
 - a. **Laxantes osmóticos que contienen sal (laxantes salinos)**
 - (1) Los laxantes osmóticos que contiene sales incluyen **citrato de magnesio, hidróxido de magnesio y fosfatos de sodio**.
 - (2) Estos agentes corresponden a iones que se absorben mal y **retienen agua en el lumen intestinal por osmosis**, por lo que causan **incremento reflejo del peristaltismo**.
 - (3) Los laxantes osmóticos que contiene sales se toman por vía oral. Los fosfatos del sodio también son eficaces por vía rectal. El inicio de acción suele ocurrir 3 a 6 horas después de su administración oral y 5 a 15 minutos después de la administración rectal. Requieren hidratación adecuada para tener efecto.
 - (4) El fosfato de sodio puede causar efectos adversos sistémicos, en especial en casos de disfunción renal; estos efectos incluyen hiperfosfatiemia e hipernatriemia.
 - b. **Laxantes osmóticos sin sales**
 - (1) Los laxantes osmóticos sin sales incluyen **lactulosa y soluciones electrolíticas con polietilenglicol**.
 - (2) Estos agentes se pueden administrar por vía rectal (glicerina) u oral (lactulosa). El polietilenglicol se usa para la **preparación preoperatoria del colon**.
 - 3. **Laxantes irritantes (estimulantes)**
 - a. Los laxantes irritantes incluyen **bisacodilo, senna y cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*)**.
 - b. Los laxantes irritantes **estimulan las contracciones del músculo liso por su acción irritante sobre la mucosa intestinal**. La **inflamación local del intestino** también promueve la acumulación de agua y electrolitos. El mayor contenido luminal estimula el peristaltismo reflejo y la acción irritante estimula de manera directa el peristaltismo.
 - c. El inicio de acción ocurre en 6 a 12 horas; estos agentes requieren hidratación adecuada.
 - d. El uso crónico de laxantes irritantes puede causar **colon catártico**, trastorno de **distensión del colon** y aparición de **dependencia de laxantes**.
 - 4. **Reblandecedores de heces**
 - a. Los reblandecedores de heces incluyen **docusato de sodio, glicerina, y aceite mineral**.
 - b. El docusato tiene una acción detergente, que facilita la mezcla de agua y sustancias grasas, para **aumentar la masa luminal**.
 - c. El aceite mineral cubre al contenido fecal y, por lo tanto, inhibe la absorción de agua.
 - d. El aceite mineral disminuye la absorción de vitaminas liposolubles. Puede ocurrir **neumonía lipóide** si se aspira el aceite mineral.
- B. Los agentes antidiarreicos** disminuyen el contenido de agua fecal por **aumento de la absorción de solutos y disminución de la secreción y motilidad intestinales**. El aumento del tiempo de tránsito intestinal facilita la reabsorción de agua. El tratamiento con estos fármacos debe reservarse para pacientes con síntomas significativos y persistentes de diarrea.
- 1. **Los opioides actúan en forma directa sobre los receptores μ** correspondientes para disminuir el tránsito intestinal, estimular la contracción segmentaria (no propulsiva) e inhibir la contracción longitudinal del sistema digestivo.
 - a. **Difenoxilato**
 - (1) El difenoxilato y su metabolito activo, **difenoxina**, se usan para tratar la diarrea, y no para analgesia.
 - (2) El difenoxilato se usa como producto combinado con **atropina** para disminuir el potencial de abuso.
 - (3) A dosis altas, este agente puede producir efectos en el SNC que incluyen náusea y vómito, sedación y estreñimiento.
 - b. **Loperamida**

- (1) La loperamida es un **agonista de opioides** sin **actividad en el SNC**, excepto a dosis muy altas, pero con efectos notorios sobre el intestino. Se une a los receptores de opioides GI.
- (2) La loperamida tiene un inicio de acción más rápido y una duración más prolongada de acción que el difenoxilato.
- (3) La sobredosis de loperamida puede causar estreñimiento grave, íleo paralítico y depresión del SNC.

2. *Subsalicilato de bismuto*

- a. El salicilato presente en este agente **inhibe** la secreción de prostaglandinas y el cloro en el intestino para disminuir el contenido líquido de las heces. Es eficaz tanto para el tratamiento, como la profilaxis de la **diarrea del viajero** y otras formas del padecimiento.
- b. El subsalicilato de bismuto forma una cubierta protectora del sistema GI y tiene **actividad anti-microbiana directa**. Se usa para tratar la **infección por *H. pylori***.
- c. El subsalicilato de bismuto también se usa de manera eficaz para **unirse a las toxinas producidas por el *Vibrio cholerae* y *Escherichia coli***. El salicilato se puede absorber a través del intestino.
- d. El subsalicilato de bismuto produce efectos adversos que incluyen **sibilancias**. Puede también producir **heces negras** y tinción de la lengua.

3. *Octreótido*

- a. Es un **análogo de la somatostatina**. Es eficaz para el tratamiento de la diarrea causada por los síndromes de intestino corto y de **vaciamiento gástrico rápido**.
- b. El octreótido se usa en casos de **diarrea grave causada por secreción GI excesiva**, incluyendo la secundaria al polipéptido intestinal vasoactivo y la gastrina. Se usa en el tratamiento de **tumores neuroendocrinos GI**.
- c. Este agente se debe administrar por vía parenteral.
- d. El octreótido causa disfunción leve GI y formación de cálculos vesiculares por alteración de la absorción de grasas.

C. Agentes usados en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII): colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn

1. *Mesalamina, sulfasalazina, olsalazina y balsalazida*

- a. **Mesalamina (ácido 5-aminosalicílico o 5-ASA)**, el agente activo para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se prepara en microgránulos de acción prolongada, resinas sensibles al pH, un enema en suspensión o supositorios de cera, que proveen 5-ASA a diferentes segmentos del sistema digestivo. **Sulfasalazina, olsalazina, y balsalazida** son dímeros que contienen 5-ASA activo unido a agentes que previenen su absorción. El enlace es fragmentado en el íleon terminal por las enzimas bacterianas. El 5-ASA **liberado** actúa tópicamente en el colon. Si bien no se ha definido el mecanismo exacto de acción de estos agentes, se sabe que interfieren con la producción de citocinas inflamatorias.
- b. Estos agentes son de mayor eficacia para el tratamiento de la **colitis ulcerativa leve a moderada**.
- c. La sulfasalazina se une a la **sulfapiridina**, que cuando se libera y absorbe causa una **alta incidencia de efectos adversos** que incluyen náusea, cefalea, supresión de la médula ósea, malestar general e hipersensibilidad. Los individuos **acetiladores lentos** de sulfapiridina tienen más probabilidad de experimentar efectos adversos. Los otros agentes son, en general, bien tolerados. La olsalazina puede causar **diarrea secretora**.

2. *Glucocorticoides y otros fármacos que reaccionan con el sistema inmunitario*

- a. **Prednisona y prednisolona** se usan con mayor frecuencia para controlar la **exacerbación aguda de la EII**, así como tratamiento de mantenimiento.
- b. La **budesonida**, es un análogo de la prednisolona con poca biodisponibilidad oral, por lo que suelen usarse formulas de liberación prolongada con cubierta gastrorresistente, en particular para tratar la enfermedad de Crohn.
- c. El mecanismo de acción de estos agentes implica **inhibición de la citocinas proinflamatorias**. Los glucocorticoides conllevan una alta incidencia de **efectos secundarios sistémicos**, de modo que su

uso para el tratamiento de mantenimiento es limitado.

- d. Hasta **60% de los pacientes con EII no presentan respuesta a los esteroides o sólo una parcial.**
- e. Los glucocorticoides **estimulan la absorción de sodio en el yeyuno, íleon y colon;** los glucocorticoides, como la budesonida y prednisona, también se usan para tratar la **diarrea refractaria que no responde a otros agentes** (ver VII B).

3. La **azatioprina** y **6-mercaptopurina**

- a. Estos agentes son inmunosupresores.
- b. Su inicio de acción terapéutica se **retrasa durante varias semanas;** por lo tanto, **no se usan en enfermedad aguda.**
- c. Estos agentes se usan para **mantenimiento y remisión de la EII en pacientes que no responden bien a los esteroides.**
- d. Estos fármacos son **degradados por la metiltransferasa de tiopurina-S** cuyas concentraciones son bajas en hasta 12% de la población, en quienes debería disminuirse la dosis. La enzima está **ausente en hasta 0.3% de la población,** a la que no debería administrarse.
- e. Su principal efecto secundario es **la depresión de la médula ósea.**

4. **El metotrexato** es otro inmunosupresor que actúa por **inhibición de la reductasa de dihidrofolato.** Se usa para **inducir y mantener la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn que no responden bien a los esteroides** (también se puede usar para tratar la artritis reumatoide y el cáncer). La **supresión de la médula ósea** es un efecto secundario importante cuando se usa este fármaco a dosis mayores.

5. **Infliximab** (administración intravenosa), **adalimumab**, **certolizumab** y **natalizumab.**

- a. Infliximab, adalimumab, y certolizumab son anticuerpos monoclonales que se administran por vía subcutánea, se unen **al factor de necrosis tumoral**, una citocina importante que media la respuesta inmunitaria TH₁ presente durante la inflamación, y lo **neutralizan.** El natalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a **integrinas** inflamatorias circulantes.
- b. El infliximab constituye un tratamiento alternativo aprobado para colitis ulcerativa. Estos tres anticuerpos tienen aprobación como tratamientos alternativos, agudos y crónicos, de la enfermedad de Crohn.
- c. Se observa remisión o mejora de los síntomas en 66% de los pacientes. Sin embargo, hay una pérdida significativa de la respuesta con el paso del tiempo en muchos de ellos.
- d. Sus efectos adversos graves incluyen numerosas formas de infecciones microbianas, como la reactivación de la **tuberculosis**, síntomas que simulan la enfermedad del suero, disfunción hepática, exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, el riesgo adicional de linfoma, y con el infliximab en solución, reacciones relacionadas con los sistemas cardiovascular, respiratorio y musculoesquelético.

D. Agentes usados en el tratamiento del síndrome de intestino irritable (SII): el **alosetrón** es un **antagonista** de 5-HT₃ que bloquea los receptores en las neuronas intestinales, disminuyendo así **la distensión e inhibiendo la motilidad del colon**, lo que así disminuye el dolor relacionado con el SII. Su principal uso apropiado es en el SII con “predominio de la diarrea”, específicamente en las mujeres. El alosetrón puede causar **estreñimiento grave**, con colitis isquémica que requiere su suspensión abrupta. Por lo tanto, su uso se restringe a mujeres que no han respondido a otros recursos terapéuticos, como alternativa.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Antieméticos

Antagonistas de colinorreceptores, receptores de histamina y dopamina.

Escopolamina

Dimenhidrinato

Ciclicina
Meclicina
Prometacina
Difenhidramina
Trimetobenzamida
Proclorperacina
Droperidol
Metoclopramida

Antagonistas del receptor de serotonina

Ondansetrón
Granisetron
Dolasetron
Hidróxido de aluminio y magnesio

Antagonistas del receptor H_2 de histamina

Cimetidina
Ranitidina
Famotidina
Nizatidina

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Omeprazol
Lansoprazol
Pantoprazol
Rabeprazol
Esomeprazol
Dexlansoprazol

Agentes para protección de la mucosa

Sucralfato
Misoprostol
Alvimopan

Reblandecedores de heces

Docusato de sodio
Aceite mineral
Agentes antidiarreicos: opioides
Loperamida
Difenoxilato
Difenoxina

Agentes antidiarreicos

Subsalicilato de bismuto
Octreótido

Agentes para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Sulfasalacina
Mesalamina
Olsalacina
Balsalacida
Palonosetrón

Canabinoides

Dronabinol

Nabilona

Benzodiacepinas

Loracepam

Diacepam

Antagonista de sustancia P

Aprepitant

Anorexígenos y estimulantes del apetito

Orlistat

Dronabinol

Megestrol

Agentes que actúan en el sistema digestivo alto**Antiácidos**

Bicarbonato de sodio

Carbonato de calcio

Fármacos que actúan en el sistema digestivo bajo**Laxantes: agentes de aumento de volumen**

Psyllium

Metilcelulosa

Policarbófilo

Laxantes: agentes osmóticos

Hidróxido de magnesio (leche de magnesia, etc.)

Citrato de magnesio

Fosfato de sodio

Lactulosa

Soluciones de PEG

Glicerina

Laxantes: agentes irritantes

Bisacodilo

Senna

Cáscara sagrada (*Rhamnus purshiana*)

Lubiprostona

Laxantes: antagonistas del receptor de opioides

Metilnaltrexona

Prednisolona

Metilprednisolona

Azatioprina

6-mercaptopurina

Metotrexato

Infliximab

Adalimumab

Certolizumab

Natalizumab

Agentes para tratar el síndrome de intestino irritable (SII)

Alosetrón

Agentes procinéticos

Metoclopramida

Fármacos usados para disolver cálculos biliares

Ursodiol

Enzimas digestivas de restitución

Pancreolipasa

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un hombre de 54 años de edad con antecedente de abuso del tabaco de 75 cajetillas/año y del alcohol, presenta carcinoma de laringe. Su tratamiento incluye cisplatino a dosis alta concomitante con la radioterapia. Ha presentado náusea y vómito significativos. ¿Cuál sería el mejor agente para tratar estos efectos secundarios?

- (A) Metoclopramida
- (B) Ondansetrón
- (C) Meclicina
- (D) Prometacina
- (E) Loperamida

2. ¿Cuál de los siguientes es aprepitant?

- (A) Antagonista colinérgico
- (B) Agonista dopaminérgico
- (C) Antagonista del receptor H_1 de histamina
- (D) Antagonista $5-HT_3$ de serotonina
- (E) Antagonista de la sustancia P

3. Un hombre de 74 años de edad tomó un crucero para celebrar su 50 aniversario de boda. Preocupado por el antecedente de cinetosis acudió con su médico de atención primaria para que le recetara un medicamento. Ahora es visto por el médico a bordo, con manifestaciones de visión borrosa, confusión, estreñimiento y retención urinaria ¿Cuál de los siguientes fármacos posiblemente prescribió el médico de atención primaria?

- (A) Escopolamina
- (B) Metoclopramida
- (C) Haloperidol
- (D) Dronabinol
- (E) Ondansetrón

4. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería el mejor para usar en el tratamiento del síndrome de intestino irritable

(SII) de una mujer de 53 años de edad?

- (A) Infliximab
- (B) Difenoxilato
- (C) Cimetidina
- (D) Alosetrón
- (E) Orlistat

5. Un paciente de 35 años de edad con cáncer presenta caquexia y tiene mal apetito. Usted decide iniciar el tratamiento ¿con qué agente?

- (A) Granisetrón
- (B) Megestrol
- (C) Dronabinol
- (D) Fentermina
- (E) Dextroanfetamina

6. Como gastroenterólogo usted recomendó el uso de un bloqueador de receptores H_2 de histamina para un paciente con antecedente de fibrilación auricular que toma warfarina. En su oficina se recibe una llamada de su médico de atención primaria, quien hospitalizó al paciente por toxicidad de la warfarina. ¿Cuál de los siguientes bloqueadores de receptores H_2 posiblemente estaba tomando el paciente?

- (A) Cimetidina
- (B) Ranitidina
- (C) Escopolamina
- (D) Famotidina
- (E) Nizatidina

7. Un hombre de 34 años de edad es atendido en múltiples consultas por queja de úlcera péptica, a pesar del uso de ranitidina. Los estudios adicionales con datos de elevación de la concentración de gastrina y úlceras que afectan al yeyuno sugieren el diagnóstico del síndrome de Zollinger Ellison. ¿Cuál de los siguientes agentes sería el más útil para el tratamiento?

- (A) Famotidina
- (B) Lansoprazol
- (C) Misoprostol
- (D) Propantelina
- (E) Subsalicilato de bismuto

8. Un hombre de 63 años de edad con diabetes de larga duración mal controlada ingresa por otra crisis de cetoacidosis. Ahora que está fuera de la unidad de cuidados intensivos y empieza a comer, se queja de regurgitación alimentaria, incluso después de pequeñas comidas. Usted sospecha la presencia de la gastropatía de la diabetes, una consecuencia de su neuropatía autonómica. ¿Cuál de los siguientes fármacos podría ayudar a su trastorno?

- (A) Sucralfato
- (B) Metoclopramida
- (C) Escopolamina
- (D) Misoprostol
- (E) Subsalicilato de bismuto

9. Una mujer de 78 años de edad acude con su médico de atención primaria quejándose de agruras y acidez. Sus antecedentes incluyen sólo hipertensión. Vive con un ingreso fijo y no tiene seguro médico. Su médico le recomienda antiácidos de venta libre para uso regular. ¿Cuál de los siguientes sería una buena opción y por qué?

- (A) Bicarbonato de sodio porque es bueno para su uso a largo plazo
- (B) Carbonato de calcio porque es bueno para uso a largo plazo y podría utilizar el calcio
- (C) Hidróxido de magnesio por su uso a corto plazo, debido a su hipertensión
- (D) Un agente combinado para balancear el estreñimiento asociado con el hidróxido de magnesio y la diarrea relacionada con el hidróxido de aluminio
- (E) Un agente combinado para balancear la diarrea relacionada con el hidróxido de magnesio y el estreñimiento relacionado con el hidróxido de aluminio

10. Un hombre de 33 años de edad, asintomático, acude a su médico para una exploración física sistemática. No presenta manifestaciones y planea vacacionar en México el siguiente mes. Sin embargo, tiene miedo de presentar la diarrea del viajero. ¿Cuál de los siguientes fármacos para profilaxis le recomienda usted que tome?

- (A) Glucocorticoides
- (B) Loperamida
- (C) Subsalicilato de bismuto
- (D) Caolín
- (E) Difenoxilato

11. Un hombre de 72 años de edad con antecedente de tabaquismo de cigarrillos de 150 cajetillas/año acude para estudio adicional por un gran tumor detectado en una reciente radiografía de tórax. Refiere la pérdida de 25 kg de peso no intencional en los últimos 3 meses y mal apetito. Además de iniciar con quimioterapia, ¿qué agente decide agregar el oncólogo para promover su apetito?

- (A) Aprepitant
- (B) Lorazepam
- (C) Ondansetrón
- (D) Megestrol

12. Un hombre de 65 años de edad acude con su médico familiar con el antecedente de tres meses de diarrea acuosa. Es enviado al gastroenterólogo, quien encuentra que también presenta hipopotasemia y aclorhidria y tiene una cifra sérica elevada del péptido intestinal vasoactivo por un tumor de células de los islotes pancreáticos (VIPoma). ¿Cuál agente sería el mejor para tratar los síntomas de este paciente?

- (A) Gastrina
- (B) Octreótido
- (C) Glucagón
- (D) Subsalicilato de bismuto
- (E) Sulfasalazina

Respuestas

1. **La respuesta es B.** El ondansetrón es un antagonista de 5-HT₃ ligeramente eficaz para el tratamiento de náusea inducida por la quimioterapia con cisplatino, mejor incluso que la metoclopramida. Tanto metoclopramida como prometacina son antagonistas de receptores H₁ usados para el tratamiento de la cinetosis, el vértigo real y náusea relacionada con el embarazo. La loperamida es un agente antidiarreico.
2. **La respuesta es E.** El aprepitant es el primer antagonista de la sustancia P y del receptor a taquicínina (NK1) disponible, usado para la prevención de náusea y vómito, tanto súbitos como tardíos, inducidos por la quimioterapia. Puede usarse sinérgicamente con antagonistas del receptor 5-HT₃ de serotonina, como el

ondansetrón. Los otros antagonistas colinérgicos (p. ej., escopolamina), de histamina (p. ej., prometacina), y el dopaminérgico (p. ej., metoclopramida), se usan para tratar la náusea y el vómito, aunque no en este contexto.

3. **La respuesta es A.** La escopolamina es un anticolinérgico que posiblemente se relacione con todos los nuevos síntomas del paciente. La metoclopramida puede causar efectos extrapiramidales, al igual que el haloperidol. El dronabinol puede causar sedación, boca seca, efectos psicóticos e hipotensión postural. El ondansetrón puede causar cefalea leve.
4. **La respuesta es D.** Se ha demostrado que el alosetrón provee algún alivio del síndrome de intestino irritable (SII). El infliximab es un agente biológico usado para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El difenoxilato es un análogo de morfina usado para tratar la diarrea. La cimetidina se usa para tratar el reflujo gastroesofágico. El orlistat es un agente usado para tratar la obesidad.
5. **La respuesta es B.** Se usa megestrol para estimular el apetito en los pacientes con caquexia relacionada con el cáncer. El dronabinol se usa para el tratamiento de la consunción del SIDA, en forma específica para aumentar el apetito. El granisetron es eficaz para la náusea y el vómito secundarios a la quimioterapia. Los otros agentes, fentermina y dextroanfetamina, se usan como auxiliares para la disminución de peso.
6. **La respuesta es A.** La cimetidina es un inhibidor competitivo del sistema P-450 que, por lo tanto, aumenta la semivida de la warfarina. Esto puede llevar a cifras supratrapéuticas del fármaco y problemas hemorrágicos. Los otros dos bloqueadores H_2 , incluidas ranitidina, famotidina y nizatidina, no son degradados por el sistema P450.
7. **La respuesta es B.** El lansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones ATPasa H^+/K^+ útil en el tratamiento de los pacientes con fracaso de bloqueadores H_2 de histamina y aquellos con el síndrome de Zollinger-Ellison. La famotidina es un bloqueador H_2 de histamina. El misoprostol se usa para prevenir úlceras en los pacientes que toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La propantelina es un agente anticolinérgico usado junto con otros y, rara vez, solo. Las úlceras vinculadas con *Helicobacter pylori* se pueden tratar con subsalicilato de bismuto.
8. **La respuesta es B.** El vaciamiento gástrico deficiente es una manifestación de la neuropatía que acompaña a la diabetes de larga duración. La metoclopramida es un agente procinético usado para tratar la gastroparesia del paciente con diabetes. Sucralfato, escopolamina y misoprostol se utilizan para tratar las úlceras gástricas. El subsalicilato de bismuto se agrega en el caso de úlceras pépticas por *Helicobacter pylori*.
9. **La respuesta es E.** Tanto bicarbonato de sodio como carbonato de calcio no son para uso a largo plazo. Además, el bicarbonato de sodio está contraindicado en pacientes con hipertensión. Un agente combinado, provee un balance entre la diarrea asociada con hidróxido de magnesio y estreñimiento relacionado con hidróxido de aluminio.
10. **La respuesta es C.** El subsalicilato de bismuto es eficaz tanto para el tratamiento como para la profilaxis de la diarrea del viajero, con mayor frecuencia debida a agua contaminada por *Escherichia coli* (*E. coli*). Loperamida y difenoxilato son buenos para tratar la diarrea pero, en general, no se usan para la profilaxis. Los glucocorticoides son para la diarrea refractaria al tratamiento normal.
11. **La respuesta es D.** Se usa acetato de megestrol como estimulante del apetito y causa aumento de peso en algunos pacientes con cáncer. Aprepitant, lorazepam, y ondansetrón, si bien con diferentes mecanismos, se usan todos para la náusea y el vómito, que este paciente pudiese experimentar en un momento dado por su quimioterapia.
12. **La respuesta es B.** El octreótido se usa para tratar los tumores endocrinos, como gastrinomas, glucagonomas y VIPomas, para ayudar a aliviar la diarrea. El subsalicilato de bismuto se usa para tratar la

diarrea del viajero y la sulfasalazina para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal, como en la enfermedad de Crohn. La gastrina es una hormona GI.

I. INTRODUCCIÓN A LOS TRASTORNOS PULMONARES

En presencia de **asma**, **bronquitis crónica** y **rinitis**, el diámetro eficaz de las vías respiratorias está disminuido. El propósito del tratamiento es disminuir la resistencia de las vías respiratorias al aumentar el diámetro de los bronquios y disminuir la secreción del moco o su estancamiento en las vías respiratorias.

A. Asma

1. ***El asma se caracteriza por crisis agudas de broncoconstricción causadas por inflamación subyacente de las vías respiratorias.*** Una característica del asma es la hiperreactividad bronquial ante numerosos tipos de estímulos endógenos y exógenos. En los pacientes con asma, la respuesta a diversos estímulos se amplifica por la inflamación persistente.
2. ***Los estímulos antigénicos desencadenan la secreción de mediadores*** (leucotrienos, histamina, PGD_2 y muchos otros) que causan una respuesta broncoespástica, con contracción del músculo liso, secreción de moco y reclutamiento de células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos y macrófagos (fase de respuesta temprana).
3. La fase de respuesta tardía (que puede ocurrir en horas o días) es inflamatoria; la concentración de histamina y otros mediadores liberados por las células inflamatorias aumenta de nuevo y puede inducir broncoespasmo. En un momento dado, se presentan deposición de colágeno y destrucción tisular. Ocurre hipertrofia del músculo liso en el asma crónica.
4. Los estímulos no antigénicos (aire frío, ejercicio y contaminantes no oxidantes) pueden desencadenar broncoconstricción inespecífica después de la sensibilización de fase temprana.
5. **La prueba de reto con metacolina** (agonista colinérgico muscarínico) se usa con frecuencia en el diagnóstico del asma.

B. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

1. **Bronquitis crónica**
 - a. La bronquitis crónica se caracteriza por obstrucción pulmonar causada por la producción excesiva de moco por hiperplasia e hiperfuncionamiento de células caliciformes secretoras de moco; esto provoca tos crónica (< 2 meses).
 - b. La bronquitis crónica con frecuencia es inducida por el tabaquismo o un irritante ambiental.
2. **Enfisema**
 - a. El enfisema es un tipo de EPOC caracterizado por pérdida irreversible de los alvéolos por destrucción de las paredes celulares, lo que disminuye la superficie disponible para el intercambio de gases.

C. Rinitis

1. La rinitis es un decremento del diámetro de las vías respiratorias nasales por engrosamiento de la mucosa y mayor secreción de moco.
2. Es posible que la rinitis sea causada por alergias, virus, anomalías vasomotoras, o de origen

II. AGENTES USADOS PARA TRATAR EL ASMA Y OTROS TRASTORNOS BRONQUIALES (tabla 9-1)

El tratamiento del asma persistente corresponde a un abordaje de dos vertientes: la de control, en la que suelen usarse corticosteroides inhalados y agonistas β de acción prolongada, y la de alivio, con agonistas β_2 de acción breve para exacerbaciones agudas.

A. Agonistas adrenérgicos

1. Características generales

- a. Los agonistas adrenérgicos estimulan a los receptores adrenérgicos β_2 , causan aumento de la concentración del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que lleva a la relajación del músculo liso bronquial. Estos agentes también inhiben la secreción de mediadores y estimulan la depuración mucociliar.
- b. Los agonistas adrenérgicos son útiles para el tratamiento de la broncoconstricción aguda (exacerbaciones) en el asma.
- c. Según sea la semivida biológica del fármaco, estos agentes se usan tanto para alivio rápido como para el tratamiento de control.
- d. El uso de agonistas de receptores adrenérgicos β_2 inhalados de acción breve a diario, con necesidad creciente, indica el requerimiento de farmacoterapia adicional a largo plazo.

2. Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción breve

a. Albuterol (o salbutamol), terbutalina, pirbuterol y metaproterenol

- (1) Estos agentes tienen mayor selectividad por los receptores β_2 .
- (2) En general, se administran por inhalación y su inicio de acción es en 1 a 5 minutos. Se dispone de algunos preparados para administración oral.
- (3) Su uso a largo plazo para el tratamiento del asma crónica se asocia con disminución de su control, tal vez por regulación descendente de los receptores β .

b. Agentes no selectivos

- (1) El **isoproterenol** es un agonista de los receptores β relativamente no selectivo y un potente broncodilatador. El isoproterenol tiene mayor eficacia en pacientes con asma cuando es administrado por inhalación. Durante un ataque agudo suele requerirse dosificación cada 1 a 2 horas; los preparados orales se administran cuatro veces al día (cada 6 horas).
- (2) La **epinefrina** está disponible sin receta (OTC) y actúa como agonista de los receptores adrenérgicos β_1 , β_2 y α_1 . Se puede administrar por inhalación o por vía subcutánea (en circunstancias de urgencia); su inicio de acción ocurre en 5 a 10 minutos, con duración de 60 a 90 minutos.

3. Agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada

a. Salmeterol y formoterol

- (1) Estos fármacos se administran por inhalación pero tienen un inicio de acción más rápido y duración más prolongada que los preparados de acción breve. Ambos tienen cadenas laterales muy lipofílicas que hacen lenta la difusión de salida de la vía aérea.

t a b l a 9-1 Fármacos para el tratamiento del asma	
Broncodilatadores	Agentes antiinflamatorios
<i>De acción breve</i>	Corticoesteroides inhalados; beclometasona, fluticasona, budesonida, mometasona
Agonistas β_2 inhalados: terbutalina, pirbuterol, albuterol	Antileucotrienos orales: montelukast y zafirlukast
<i>De acción prolongada</i>	Anticuerpos contra IgE: omalizumab parenteral
Agonistas β_3 inhalados: salmeterol, formoterol	
Anticolinérgicos inhalados: tiotropio, ipratropio	

(2) Estos agentes son muy eficaces para la profilaxis del asma, pero no deben utilizarse para tratar una crisis aguda.

(3) El salmeterol es un posible causante de arritmias.

b. **Albuterol y terbutalina** se pueden administrar por vía oral para tratamiento de control. Como ocurre con otros agonistas mixtos de los receptores adrenérgicos β , su uso sistémico es cardioestimulador.

4. Efectos adversos de los agonistas adrenérgicos

a. Los efectos adversos de los agonistas adrenérgicos se basan en la ocupación de los receptores.

b. Estos efectos adversos disminuyen al mínimo por la administración de agonistas adrenérgicos inhalados de manera directa a las vías respiratorias.

(1) Epinefrina e isoproterenol tienen actividad significativa en el receptor β_1 y es posible que causen efectos cardiacos, que incluyen taquicardia y arritmias, así como la exacerbación de la angina de pecho.

(2) El efecto adverso más frecuente de los agonistas de receptores adrenérgicos β_2 es temblor del músculo esquelético.

(3) Los efectos adversos de los agonistas de receptores adrenérgicos α incluyen vasoconstricción e hipertensión.

(4) La taquifilaxia, es una obstaculización de la respuesta a los agonistas adrenérgicos con su uso repetido, es posible contrarrestar con cambiar un agonista diferente o agregar una metilxantina o un corticoesteroide al esquema terapéutico.

B. Metilxantinas

1. Características generales

a. La metilxantina de administración más frecuente para el asma es la teofilina (1,3-dimetilxantina). Teobromina y cafeína son miembros adicionales de esta familia.

b. Debido a la solubilidad limitada de la teofilina en agua, forma complejos en forma de sales, como la aminofilina y la oxtrifilina.

2. Mecanismo de acción (figura 9-1)

a. Las metilxantinas causan broncodilatación por su acción sobre el músculo liso de las vías respiratorias. El mecanismo exacto sigue siendo tema de controversia; algunos datos sugieren que es un **antagonista del receptor de adenosina** (la adenosina causa broncoconstricción y promueve la secreción de histamina por las células cebadas). Además, estos fármacos pueden disminuir el Ca^{2+} intracelular. Los análogos de teofilina que carecen de actividad antagonista de la adenosina mantienen la actividad broncodilatadora.

b. **La teofilina inhibe a las fosfodiesterasas**, sobre todo PDE3 y PDE4 (lo que lleva a un aumento del AMPc), pero este efecto requiere dosis bastante altas. La inhibición de PDE4 parece ser la más importante para sus efectos en las vías respiratorias.

c. La teofilina también tiene algunas propiedades antiinflamatorias y disminuye la capacidad de respuesta de las vías respiratorias ante agentes como la histamina y alérgenos.

d. Es eficaz para disminuir el efecto sinérgico de la adenosina y la estimulación de secreción de histamina por los antígenos.

3. *Efectos farmacológicos*

- a. Sistema respiratorio. Las metilxantinas afectan a diversos sistemas fisiológicos, pero tienen más utilidad en el tratamiento del asma por lo siguiente:
 - (1) Estos agentes producen relajación rápida del músculo liso bronquial.
 - (2) Las metilxantinas disminuyen la secreción de histamina en respuesta a la estimulación por anticuerpos reagénicos (IgE).
 - (3) Estos agentes estimulan el transporte ciliar de moco.
 - (4) Las metilxantinas favorecen el desempeño respiratorio por mejora de la contractilidad del diafragma y estimulación del centro respiratorio bulbar.
- b. Otros sistemas
 - (1) Las metilxantinas tienen acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas en el corazón.
 - (2) Estos agentes causan vasodilatación pulmonar y periférica, pero vasoconstricción cerebral.
 - (3) Las metilxantinas causan un aumento en el estado de alerta y la estimulación cortical a dosis bajas; a dosis altas esto puede avanzar hasta nerviosismo intenso y convulsiones por activación bulbar.

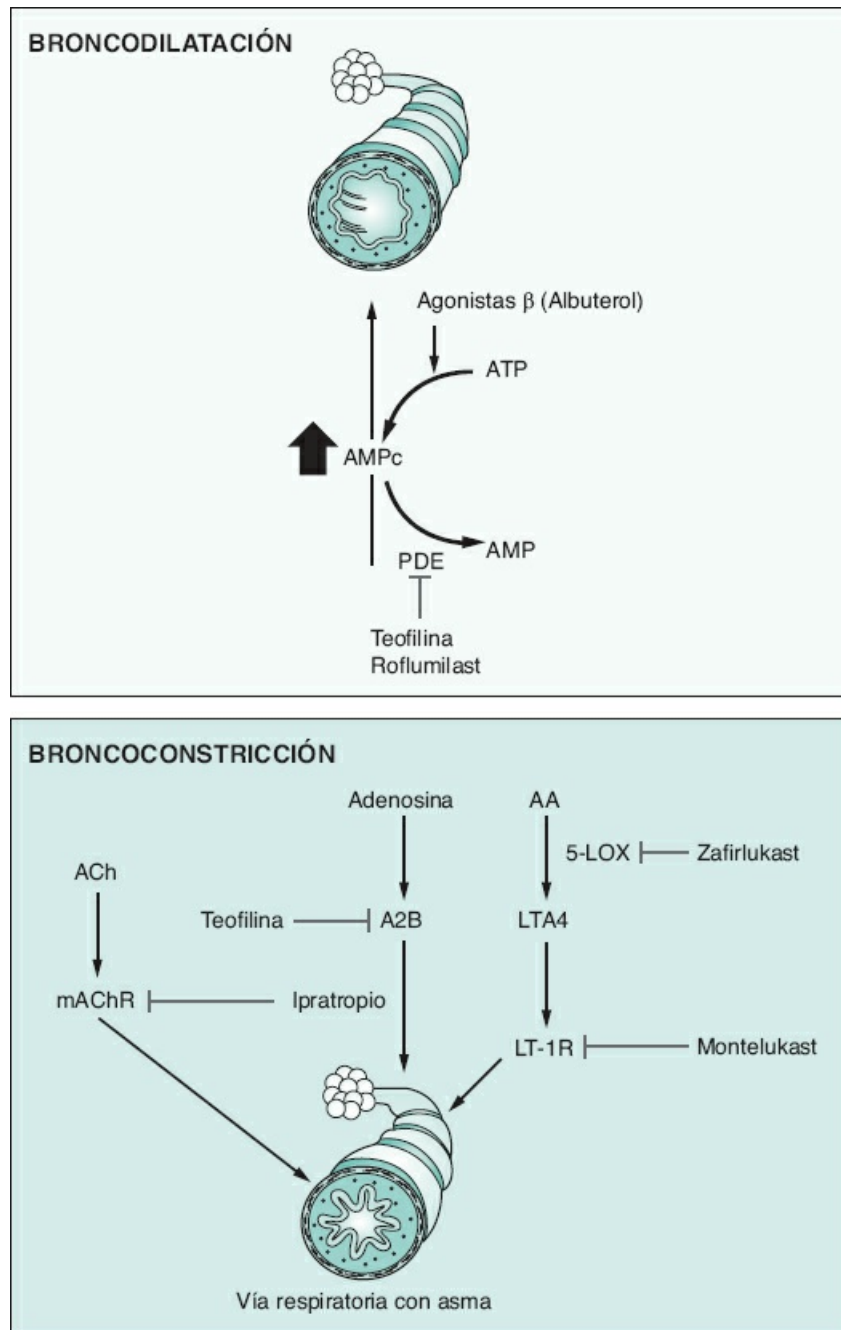


FIGURA 9-1. Repaso rápido del mecanismo de acción de los fármacos contra el asma.

(4) Estos agentes estimulan la secreción de ácido gástrico y pepsinógeno.

(5) Las metilxantinas causan diuresis.

4. **Propiedades farmacológicas**

a. Las **metilxantinas tienen un índice terapéutico estrecho**; deben vigilarse las cifras sanguíneas al inicio del tratamiento.

b. A las metilxantinas les es posible ingresar en forma fácil a todos los compartimientos tisulares; estos agentes atraviesan la placenta y es posible que ingresen en la leche materna.

c. Las metilxantinas tienen metabolismo extenso en el hígado y se excretan por el riñón.

5. **Fármaco prototipo: teofilina**

a. La teofilina se encuentra disponible en forma microcristalina para inhalación y como preparado de liberación sostenida; se puede administrar por vía intravenosa (IV).

b. La teofilina tiene una semivida variable ($t_{1/2}$), de casi 8 a 9 horas en adultos, pero es más breve en los

niños. La depuración de la teofilina se afecta con los alimentos, los fármacos y las enfermedades hepáticas.

6. Usos terapéuticos

- a. Las metilxantinas se consideran adyuvantes de los corticoesteroides inhalados y se usan para tratar el asma aguda o crónica que no responde a los corticoesteroides inhalados o agonistas de receptor adrenérgico β ; se pueden administrar en forma profiláctica.
- b. Estos agentes se usan para tratar la bronquitis crónica y el enfisema.
- c. También se usan para tratar la apnea en lactantes pretérmino (con base en la estimulación del centro respiratorio central); por lo general, la cafeína es el agente ideal para este tratamiento.

7. Efectos adversos

- a. Los efectos adversos de las metilxantinas incluyen **náusea y vómito** (efecto emético central), arritmias, nerviosismo y hemorragia gastrointestinal.
- b. Las metilxantinas pueden causar problemas conductuales en los niños.
- c. Se sospecha hoy que el uso combinado de estos agentes con agonistas de receptores adrenérgicos β_2 es causa de los incrementos recientes en la mortalidad por asma.

C. Antagonistas muscarínicos

1. Los antagonistas muscarínicos incluyen al **bromuro de ipratropio** y la atropina.
2. Los antagonistas muscarínicos compiten con la acetilcolina (ACh) en el receptor muscarínico. Inhiben la constricción de las vías respiratorias bronquiales mediada por ACh. Los anticolinérgicos pueden también disminuir la secreción de moco causada por estimulación vagal.
3. Estos agentes son de eficacia algo variable como broncodilatadores en el asma, pero tienen utilidad en pacientes refractarios a los simpaticomiméticos o las metilxantinas, o que no los toleran.
4. El **ipratropio**, una amina cuaternaria que se absorbe mal y no atraviesa la barrera hematoencefálica, se administra como aerosol; su absorción sistémica baja limita los efectos adversos. Se usa en el asma y la EPOC.
5. El **tiotropio** es un antagonista muscarínico de acción prolongada con aprobación de uso para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC.
6. La **atropina** se absorbe fácilmente hacia la circulación sistémica. Sus efectos adversos incluyen somnolencia, sedación, boca seca y visión borrosa; que limitan su uso como antiasmático.

D. Glucocorticoides (figura 9-2)

1. Incluyen beclometasona, acetato de triamcinolona, budesonida, flunisolida y propionato de fluticasona, **agentes ideales para el tratamiento del asma persistente**.
2. Los glucocorticoides producen un incremento significativo del diámetro de las vías respiratorias, tal vez por atenuación de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos a través de la anexina 1a y por inhibición general de la respuesta inmunitaria, incluida la producción de citocinas y quimioatrayentes. Aumentan la capacidad de respuesta a los simpaticomiméticos y disminuyen la producción de moco.
3. Se dispone de glucocorticoides como agentes orales, tópicos e inhalados.
 - a. Se recomienda el uso de glucocorticoides inhalados para el tratamiento inicial del asma, con adición de otros agentes, según sea necesario. Se utilizan más profilácticamente que para revertir una crisis aguda. Los efectos adversos más frecuentes de los glucocorticoides inhalatorios son ronquera y **candidosis oral**; sus efectos adversos más graves son la supresión suprarrenal y la osteoporosis.
 - b. Los glucocorticoides inhalados se absorben en forma parcial.
 - c. Debido a sus efectos sistémicos adversos, los **glucocorticoides orales** (ver Capítulo 10) suelen reservarse para pacientes con asma persistente grave.
 - d. Los glucocorticoides inhalados son poco eficaces en la EPOC.

E. Inhibidores de los leucotrienos

1. Zafirlukast y montelukast

- a. Zafirlukast y montelukast son antagonistas del receptor LT_1 de leucotrienos, que bloquean la acción de los cis-leucotrienos C_4 , D_4 y E_4 (LTC_4 , LTD_4 y LTE_4 , respectivamente).

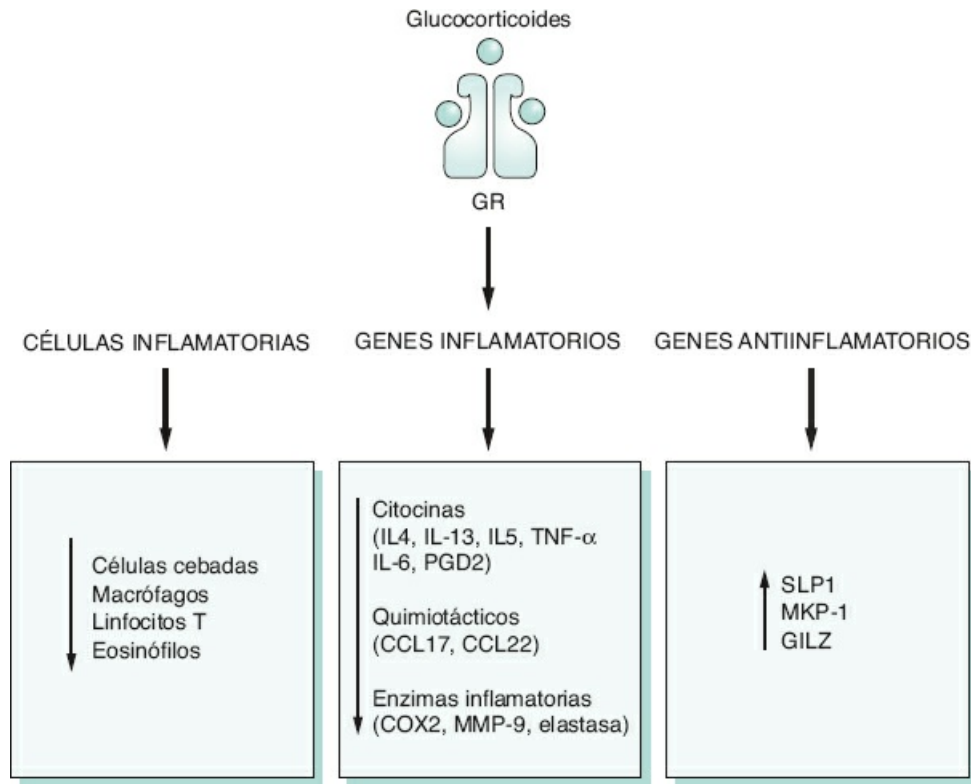


FIGURA 9-2. Efectos de los glucocorticoides en el asma. SLP-1, inhibidor 1 de la leucoproteasa secretora; MAPK1, fosfatasa cinasa de MAP; GILZ, cremallera de leucina inducida por glucocorticoides.

- b. Los fármacos disminuyen la broncoconstricción y la infiltración por células inflamatorias.
- c. La mayor parte de los estudios de esta clase de fármacos se hizo ante un asma persistente leve y parecen ser de eficacia moderada.
- d. Estos fármacos se recomiendan como alternativa de los glucocorticoides inhalados de dosis media en el asma moderado y persistente grave.
- e. Los efectos adversos de zafirlukast incluyen cefalea y aumento de las enzimas hepáticas.
- f. Zafirlukast y montelukast se administran por vía oral, 1 a 2 veces al día.
- g. El zafirlukast inhibe el metabolismo de la warfarina.

2. Zileutón

- a. El zileutón inhibe la 5-lipooxigenasa, enzima limitante de la biosíntesis de leucotrienos.
- b. Causa mejora inmediata y sostenida de 15% en el volumen espiratorio forzado de pacientes con asma leve persistente.
- c. Este agente alivia la broncoconstricción del ejercicio.
- d. El zileutón se administra por vía oral, por lo general 4 veces al día.
- e. Puede causar toxicidad hepática; se deben monitorear las enzimas hepáticas; las mujeres de edad avanzada presentan mayor riesgo. Es factible que el zileutón cause síntomas similares a los de influenza: calosfríos, fatiga y fiebre.
- f. El zileutón inhibe la P-450 microsómica y, por lo tanto, disminuye el metabolismo de terfenadina, warfarina y teofilina.

F. Inhibidor de la proteinasa α_1

1. Se utiliza el inhibidor de la proteinasa α_1 para tratar el enfisema causado por una deficiencia de la proteinasa α_1 , un péptido que inhibe a la elastasa. En pacientes con esta deficiencia, la elastasa destruye el parénquima pulmonar.
2. Este agente se administra por inyección semanal IV para tratar pacientes homocigotos con esta deficiencia.

G. Anticuerpo anti-IgE (figura 9-3)

1. El **omalizumab** se une al receptor Fc de alta afinidad de la IgE humana (Fcε8RI), impidiendo la unión de IgE a las células cebadas, los basófilos y otras células relacionadas con la respuesta alérgica. También disminuye la concentración de la IgE sérica libre por hasta 90% y puesto que no bloquea la reacción alérgeno-anticuerpo, lleva a una disminución de las concentraciones del alérgeno.
2. Estas actividades disminuyen tanto la reacción de fase temprana de desgranulación de las células cebadas como la liberación de mediadores de fase tardía.
3. El omalizumab tiene aprobación para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años de edad refractarios a los glucocorticoides inhalados y aquellos con asma y alergias.
4. El fármaco se administra por inyección subcutánea cada 2 a 4 semanas.

H. Roflumilast

1. El **roflumilast** es un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 4, pero puede tener mecanismos de acción adicionales, que incluyen actividad antiinflamatoria. Tiene aprobación de uso en la EPOC, pero no en el asma. Los efectos adversos más frecuentes son náusea, disminución de peso y problemas de salud mental, incluidas ideas y conductas suicidas.

I. Cromonas

1. **El cromolín y el nedocromil sódicos** son estabilizantes de las células cebadas y se usan como adyuvantes inhalatorios para el tratamiento del asma. El nedocromil se retiró del mercado estadounidense; el cromolín está disponible como nebulizador nasal.

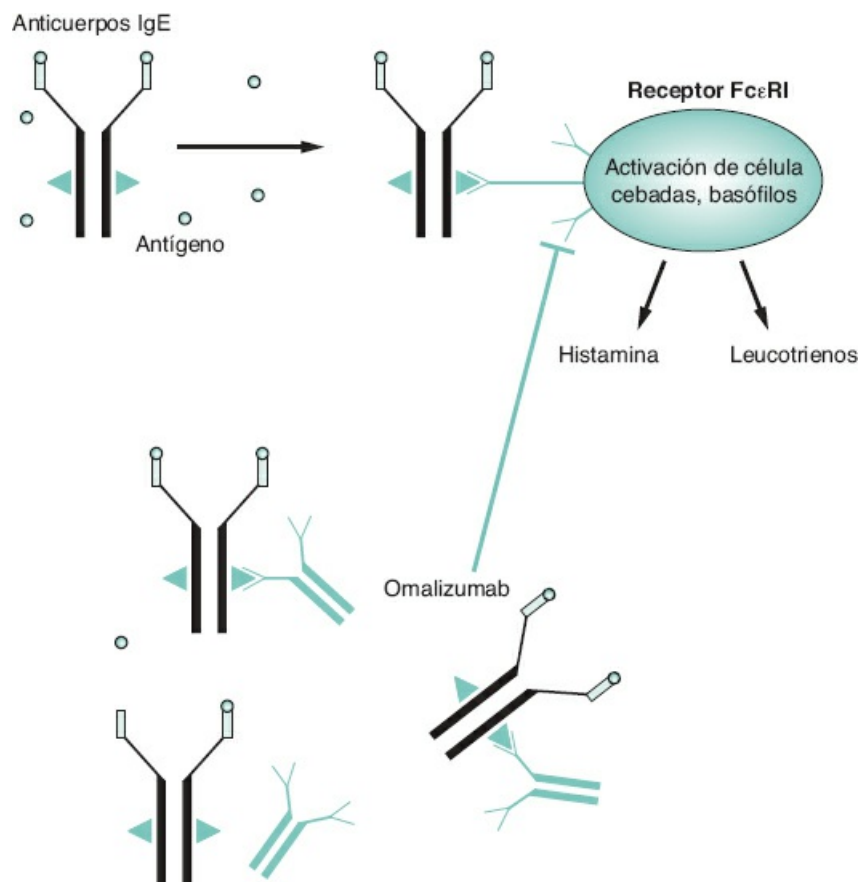


FIGURA 9-3. Mecanismo de acción de los anticuerpos anti-IgE.

III. FÁRMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA RINITIS Y LA TOS

A. Rinitis

1. Características de la rinitis

- a. La congestión es causada por una mayor producción de moco, vasodilatación y acumulación de líquidos en los espacios de la mucosa.
- b. Son acciones de los mediadores de inflamación (histamina, leucotrienos, prostaglandinas y cininas) la producción de moco, la vasodilatación y estimulación parasimpática e inflamación de las vías respiratorias.

2. Fármacos seleccionados

a. Antihistamínicos (ver en el Capítulo 6 una discusión detallada)

- (1) Los antihistamínicos son antagonistas del receptor de histamina (H_1); incluyen los de primera generación, difenhidramina, bromfeniramina, clorfeniramina, y la de segunda generación, loratadina, útiles en la rinitis alérgica, pero con poco efecto en las rinitis relacionadas con el resfriado.
- (2) Los antihistamínicos disminuyen el tono parasimpático de las arteriolas y disminuyen la secreción por su actividad anticolinérgica. Los anticolinérgicos podrían ser más eficaces en la rinitis, pero las dosis requeridas producen efectos sistémicos adversos. El **bromuro de ipratropio**, un antagonista de ACh con absorción deficiente, se administra por nebulizado nasal, tiene aprobación de uso en la rinorrea asociada con el resfriado común y la rinitis estacional, alérgica o no.

b. Agonistas de receptores adrenérgicos

- (1) Los agonistas de receptores adrenérgicos α actúan como descongestivos nasales.
- (2) Estos agentes incluyen epinefrina y oximetazolina, que se administran como aerosoles por vía nasal; la pseudoefedrina, de administración oral; y la fenilefrina, que se puede administrar por vía oral o como aerosol nasal.
- (3) La administración en aerosol se caracteriza por su rápido inicio, pocos efectos sistémicos y mayor tendencia a la congestión nasal de rebote. La administración oral produce una duración de acción más prolongada, mayores efectos sistémicos y menos potencial de congestión de rebote y dependencia.
- (4) Estos agentes disminuyen la resistencia de las vías respiratorias por **constricción de las arteriolas en la mucosa nasal**.
- (5) Los agonistas de receptores adrenérgicos α producen efectos adversos que incluyen nerviosismo, temblor, insomnio, mareo y rinitis medicamentosa (inflamación crónica de la mucosa por uso prolongado de vasoconstrictores tópicos, caracterizada por congestión de rebote, taquifilaxia, dependencia y, en un momento dado, necrosis de la mucosa).

c. Corticoesteroides inhalados

- (1) Los corticoesteroides tópicos incluyen beclometasona y flunisolida.
- (2) Los corticoesteroides tópicos se administran como nebulizado nasal para disminuir la absorción sistémica y los efectos adversos.
- (3) Estos agentes requieren el uso durante 1 a 2 semanas para su efecto completo.

B. Tos

1. Características de la tos. Es producto del reflejo tusígeno, que se integra en el centro de la tos bulbar.

Es probable que el estímulo inicial de la tos surja en la mucosa bronquial, donde la irritación causa broncoconstricción. Los receptores de la “tos”, de distensión, especializados, en la tráquea y el árbol bronquial, envían estímulos aferentes vagales al centro de la tos.

2. Fármacos seleccionados

a. Agentes antitusivos

(1) Opioides: codeína, hidrocodona e hidromorfona

- (a) Codeína, hidrocodona e hidromorfona disminuyen la sensibilidad del centro de la tos central ante los estímulos periféricos y disminuyen las secreciones de la mucosa. Ocurren acciones antitusivas a dosis menores de las requeridas para lograr analgesia.

- (b) Estos agentes producen estreñimiento, náusea y depresión respiratoria.
- (2) **Dextrometorfano**
 - (a) El dextrometorfano es el I-isómero de un opioide; es activo como antitusivo, pero tiene menos actividad analgésica o tendencia adictiva que la codeína.
 - (b) El dextrometorfano produce menos estreñimiento que la **codeína**.
- (3) **Benzonatato**
 - (a) Es un derivado del glicerol químicamente similar a la **procaína** y otros anestésicos de tipo éster.
 - (b) Disminuye la actividad de los receptores periféricos de la tos y también parece disminuir el umbral del centro de la tos central.
- (4) **Difenhidramina**
 - (a) La difenhidramina es un antagonista del receptor H_1 ; sin embargo, su actividad antitusiva probablemente no sea mediada por este receptor.
 - (b) La difenhidramina actúa a nivel central para disminuir la sensibilidad del centro de la tos a los estímulos aferentes.
- b. Los expectorantes estimulan la producción de moco acuoso, menos viscoso; incluyen a la **guaifenesina**.
 - (1) La guaifenesina actúa directamente vía el sistema digestivo para estimular el reflejo vagal.
 - (2) Se requieren dosis casi eméticas de guaifenesina para obtener un efecto benéfico; dichas dosis no se alcanzan con los preparados usuales de venta libre.
- c. **Mucolíticos: N-acetilcisteína**
 - (1) La N-acetilcisteína disminuye la viscosidad del moco y el esputo por **desintegración de enlaces disulfuro**.
 - (2) La N-acetilcisteína se provee para **inhalación** y disminuye levemente la tasa de exacerbación de la EPOC, por casi 30%.
 - (3) Se usa N-acetilcisteína intravenosa como antídoto de la toxicidad del paracetamol (muy separada de su actividad mucolítica).

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción breve

Albuterol (salbutamol)

Levalbuterol

Pirbuterol

Metaproterenol

Epinefrina

Isoproterenol

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada

Salmeterol

Formoterol

Terbutalina (genérico)

Otros agonistas de los receptores adrenérgicos en el asma

Epinefrina

Isoproterenol efedrina

Metilxantinas

Teofilina

Antagonistas muscarínicos

Bromuro de ipratropio

Tiotropio

Atropina

Inhibidores de PDE4

Roflumilast

Glucocorticoides inhalados

Beclometasona

Acetato de triamcinolona

Budesonida

Flunisolida

Fluticasona, propionato

Ciclesonida

Mometasona

Inhibidores de Leucotrienos

Zafirlukast

Montelukast

Zileutón

Inhibidores enzimáticos

Inhibidor de la proteinasa α_1

Anticuerpo Anti-IgE

Omalizumab

Antihistamínicos (antagonistas seleccionados de receptor H_1 , ver Capítulo 6)

Difenhidramina

Loratadina

Fexofenadina

Clorfeniramina

Bromfeniramina

Agonistas de los receptores adrenérgicos α (seleccionados, ver Capítulo 2)

Oximetazolina

Fenilefrina

Seudoefedrina

Antitusivos

Codeína

Hidrocodona

Hidromorfona

Dextrometorfano

Benzonatato

Expectorantes

Guaifenesina

Mucolíticos

N-acetilcisteína



Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un paciente de 17 años de edad es llevado al servicio de alergias por tos crónica que se torna muy intensa en ocasiones. El trastorno ocurre casi dos veces por semana y está empezando a interferir con sus estudios. ¿Cuál de los siguientes sería el tratamiento más apropiado para este paciente?

- (A) Prednisona oral
- (B) Omalizumab
- (C) Difenhidramina
- (D) Budesonida inhalada
- (E) Teofilina

2. Una mujer con asma que se recupera de un infarto de miocardio toma varios medicamentos que incluyen el ácido acetilsalicílico a dosis baja una vez al día. Se queja de grandes equimosis en los brazos y piernas y algo de fatiga. Un estudio estándar de química sanguínea revela aumento notorio de la aminotransferasa de alanina (ALT). ¿Cuál de los siguientes es la causa más probable del aumento de enzimas hepáticas?

- (A) Heparina
- (B) Zileutón
- (C) Zafirlukast
- (D) Albuterol
- (E) Ácido acetilsalicílico

3. Un estudiante universitario de 20 años de edad participa en varios programas atléticos intramurales, pero menciona que su asma, que usted ha estado tratando con glucocorticoides inhalados durante 5 años, está empeorando. En el último mes ha utilizado su inhalador de albuterol al menos 20 veces después de jugar béisbol, pero no ha estado caminando mucho por la noche. Usted decide cambiar su esquema terapéutico. ¿Cuál de los siguientes sería la mejor opción de cambio para este paciente?

- (A) Triamcinolona oral
- (B) Zileutón
- (C) Salmeterol
- (D) Etanercept

4. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones acerca de la farmacocinética de la teofilina es correcta?

- (A) Se desintegra principalmente en el riñón
- (B) Su metabolismo depende de la edad
- (C) Se absorbe mal después de la administración oral
- (D) Tiene un índice terapéutico amplio

5. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones describe en forma correcta la acción de la teofilina?

- (A) Estimula a la fosfodiesterasa del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC)
 - (B) Es antagonista del receptor de adenosina
 - (C) No cruza la barrera hematoencefálica
 - (D) Bloquea la secreción de acetilcolina (ACh) en el árbol bronquial
6. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones acerca de la acción de los opiáceos es correcta?
- (A) Desencadenan un reflejo vagal para suprimir la tos
 - (B) Es posible que causen diarrea
 - (C) Su acción expectorante es causada por estimulación de la producción de moco
 - (D) Actúan centralmente para suprimir el centro bulbar de la tos
7. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones acerca del mecanismo de acción del ipratropio es correcta?
- (A) Actúa centralmente para disminuir la secreción vagal de acetilcolina (ACh)
 - (B) Inhibe a los receptores de ACh
 - (C) Disminuye la secreción de histamina por las células cebadas
 - (D) Bloquea la acción de la histamina en receptores H_1
8. El zileutón es útil en el tratamiento del asma porque:
- (A) Inhibe la biosíntesis de prostaglandinas
 - (B) Inhibe la síntesis de leucotrienos
 - (C) Inhibe los receptores de leucotrienos
 - (D) Inhibe a la 12-lipooxigenasa
9. Un hombre de 49 años de edad con antecedente de 15 años de fumar dos cajetillas al día acude a su consultorio por dificultad respiratoria. Usted de inmediato percibe sibilancias al respirar. Después de las pruebas de función pulmonar y estudios de difusión, usted y su colega neumólogo diagnostican su trastorno como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y prescriben tiopropio inhalado dos veces al día. Él acude 6 meses después complacido porque dejó de fumar, pero menciona que presenta una crisis de disnea grave casi a diario. ¿Cuál de los siguientes podría usted agregar a su tratamiento?
- (A) Dexametasona oral
 - (B) Roflumilast
 - (C) Beclometasona inhalada
 - (D) Zileutón

Respuestas

1. **La respuesta es D.** Éste es un cuadro clínico bastante clásico del asma, que se debe confirmar con pruebas pulmonares adicionales. Es factible tratar el asma leve persistente en varias formas (tabla 9-1), pero los glucocorticoides inhalados son muy eficaces. La prednisona oral tiene muchos efectos secundarios, en especial en una persona joven. El omalizumab es para pacientes refractarios a otros tratamientos y aquellos con alergias. Los antihistamínicos, como la difenhidramina, son poco eficaces para el asma, y la teofilina tiene una eficacia apenas moderada.
2. **La respuesta es B.** El zileutón es un inhibidor de la síntesis de leucotrienos posible causante de aumento de enzimas hepáticas y alteración de la función del hígado. Disminuye la velocidad del metabolismo de heparina y deja a los pacientes proclives a la fácil formación de hematomas. El zafirlukast y el albuterol son agentes antiastmáticos, pero no alteran las enzimas hepáticas. El ácido acetilsalicílico podría causar

trastornos hemorrágicos, pero la baja dosis que toma esta paciente quizá no sea la causa de las anomalías de enzimas hepáticas.

3. **La respuesta es C.** El asma del paciente están empeorando, en especial en respuesta al ejercicio o una mayor exposición a alérgenos, y el exceso de agonistas β_2 de acción breve requiere un cambio de medicamento. La mejor opción sería un agonista β_2 de acción prolongada como el salmeterol. Los glucocorticoides orales tienen muchos efectos adversos y es poco probable que el zileutón sea suficientemente eficaz para el deterioro del asma. El etanercept es un antiinflamatorio usado en la artritis reumatoide.
4. **La respuesta es B.** El metabolismo de la teofilina depende de la edad. La semivida del fármaco en los niños es mucho más breve que en adultos. Las metilxantinas se absorben bien y se degradan en el hígado.
5. **La respuesta es B.** Es posible que la teofilina tenga varios mecanismos de acción, pero su actividad antagonista del receptor de adenosina y la inhibición de la fosfodiesterasa son los mejor conocidos.
6. **La respuesta es D.** Los opioides, como la codeína, tienen acción central de disminución de la sensibilidad del centro de la tos; también disminuyen la propulsión en el intestino.
7. **La respuesta es B.** El ipratropio es un antagonista del receptor muscarínico de acetilcolina (ACh) con malabsorción, por lo que la mayor parte de su efecto ocurre en el pulmón. No cruza la barrera hematoencefálica o bloquea la secreción de mediadores o a los receptores H_1 .
8. **La respuesta es B.** Por inhibición de la 5-lipooxigenasa, el zileutón disminuye la biosíntesis de los leucotrienos; no inhibe la síntesis de prostaglandinas (y de hecho, podría aumentarla).
9. **La respuesta es B.** El roflumilast es un inhibidor bastante específico de la PDE4, útil para disminuir las exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los glucocorticoides orales, como la dexametasona, conllevan riesgos graves cuando se usan de manera repetitiva y no se recomiendan los glucocorticoides inhalados en la EPOC de etapa temprana, aunque podría ser de beneficio en pacientes con la forma grave del padecimiento. El zileutón es ineficaz en la EPOC.

I. RECEPTORES DE HORMONAS

Todas las hormonas conocidas y los fármacos que las simulan actúan a través de uno de **dos sistemas básicos de receptores**: los asociados con la membrana y los intracelulares (ver Capítulo 1).

A. Receptores asociados con la membrana

1. Los receptores relacionados con la membrana unen a las hormonas hidrofílicas (que penetran mal la membrana plasmática), como insulina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y epinefrina, fuera de la célula.
2. Los receptores relacionados con la membrana transmiten señales al interior de la célula por una diversidad de mecanismos de “segundos mensajeros” que incluyen los siguientes:
 - a. Cambios en el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) o el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) causados por modificación de la actividad de sus respectivas ciclasas.
 - b. Aumento del recambio de fosfoinosítidos por mayor actividad de fosfoinosítidos cinasa.
 - c. Cambios en el Ca^{2+} intracelular por su acción sobre la reservas intracelulares o los canales Ca^{2+} de la membrana.
 - d. Cambios en los iones intracelulares por su acción sobre canales específicos, que incluyen los de Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , y Cl^- .
 - e. La mayor fosforilación de la tirosina sobre proteínas específicas por la acción de las tirosina cinasas.

B. Receptores Intracelulares

1. Los receptores intracelulares se unen a las hormonas hidrofóbicas (que penetran con facilidad la membrana plasmática), como cortisol, retinol y estrógenos dentro de la célula, ya sea en el citoplasma o el núcleo.
2. Los receptores intracelulares regulan la velocidad de transcripción de genes diana específicos para cambiar las concentraciones de proteínas celulares.

II. HIPOTÁLAMO

A. Agentes que afectan a la hormona de crecimiento

1. Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)
 - a. La GNRH es un péptido activo de 44 aminoácidos producido por el hipotálamo dentro del núcleo arqueado.
 - b. La GHRH se une a receptores de membrana específicos de GHRH en los somatotropos hipofisarios.
 - c. LA GHRH produce aumento rápido de la hormona de crecimiento sérica (somatotropina) con elevada especificidad.

- d. Un análogo de GHRH constituido por sus 24 aminoácidos terminales, la sermorelina, estuvo disponible para usarse en el diagnóstico de la capacidad de respuesta hipofisaria y la correspondiente de secreción de hormona de crecimiento, pero se retiró del mercado de EUA.
- e. La secreción de GHRH de núcleo arqueado también es regulada por “secretagogos de GH” a través de un receptor de secretagogos de GH único, que en la actualidad se conoce como receptor de la ghrelina, un péptido secretado por el estómago en respuesta al ayuno. La ghrelina también estimula el apetito.

2. **Hormona inhibidora de la secreción de somatotropina (SST, somatostatina)**

- a. La SST tiene dos formas, un péptido de 14 aminoácidos y uno de 28, que se producen por proteólisis diferencial del mismo precursor. Estos péptidos se producen en el hipotálamo y otras zonas del encéfalo, así como por las células D del páncreas y otras del sistema gastrointestinal (GI).
- b. La SST se une a receptores específicos de somatostatina de la membrana plasmática en los tejidos diana.
- c. Se expresan al menos cinco isoformas diferentes de somatostatina (SSTR1 a SSTR5) con diferencias en su distribución tisular.
- d. La somatostatina **inhibe** la secreción de **hormona de crecimiento** y **hormona estimulante del tiroides** (TSH) por la hipófisis, y la de **glucagón** e **insulina** por el páncreas. La somatostatina también inhibe la secreción de varios péptidos intestinales, como el **polipéptido intestinal vasoactivo** (VIP) y la **gastrina**, y la proliferación de muchos tipos celulares. También inhibe la secreción de hormonas vasodilatadoras, en especial, dentro del intestino.
- e. **Octreótido** es un análogo octapeptídico de SST disponible para su uso en Estados Unidos. Se administra por vía subcutánea (SC), intramuscular (IM), o intravenosa (IV).
- f. El octreótido se usa para tratar la **acromegalia**; la diarrea grave relacionada con estados de hipersecreción, como los tumores secretores de VIP (**VIPoma**); **gastrinoma**; **glucagonoma**; la hemorragia de várices esofágicas y tubo digestivo alto; y los adenomas secretores de TSH.
- g. El lanreótido es un análogo de somatostatina de acción prolongada con aprobación para usarse en el tratamiento de la acromegalia.
- h. Los efectos adversos del octreótido incluyen náusea, cólicos y mayor formación de cálculos biliares. Se han asociado tanto hipo como hiperglucemia después de su uso.

B. **Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y sus análogos**

1. La GnRH endógena es un péptido de 10 aminoácidos secretado en el área preóptica del hipotálamo. Se une a receptores específicos en los gonadotropos hipofisarios.
2. **La administración pulsátil de agonistas de GnRH o a corto plazo (cada 1 a 4 h) aumenta la síntesis y secreción tanto de hormona luteinizante (LH) como de hormona foliculoestimulante (FSH)**, lo que ocurre por regulación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (figura 10-1, lado izquierdo).
3. **La administración de GnRH crónica (a diario por 2 a 4 semanas) inhibe la secreción tanto de LH como de FSH** por disminución del número de receptores de GnRH.
4. **Los análogos de GnRH tienen dos usos principales**
 - a. **Castración química**, por su administración crónica, útil en el tratamiento de cánceres hormonodependientes, como el de próstata y el mamario, e hiperplasias, como endometriosis y fibromas.
 - b. **El tratamiento de la esterilidad** requiere su administración pulsátil para estimular la secreción de FSH y LH.
5. Los efectos adversos incluyen un empeoramiento transitorio de los síntomas, rubor e inducción de quistes ováricos en los primeros meses del tratamiento a largo plazo.
6. En la tabla 10-1 se listan los análogos de GnRH.
 - a. **Clorhidrato o acetato de gonadorelina**
 - (1) Decapéptido idéntico en su secuencia a la GnRH endógena.
 - (2) Se usa la forma de clorhidrato en el diagnóstico del hipogonadismo; la forma de acetato se usa para el tratamiento de la esterilidad.
 - b. Acetato de nafarelina

- (1) El acetato de nafarelina es un decapeptido sintético de GnRH con modificación de un aminoácido, casi 200 veces más potente que GnRH y se administra por nebulización nasal.

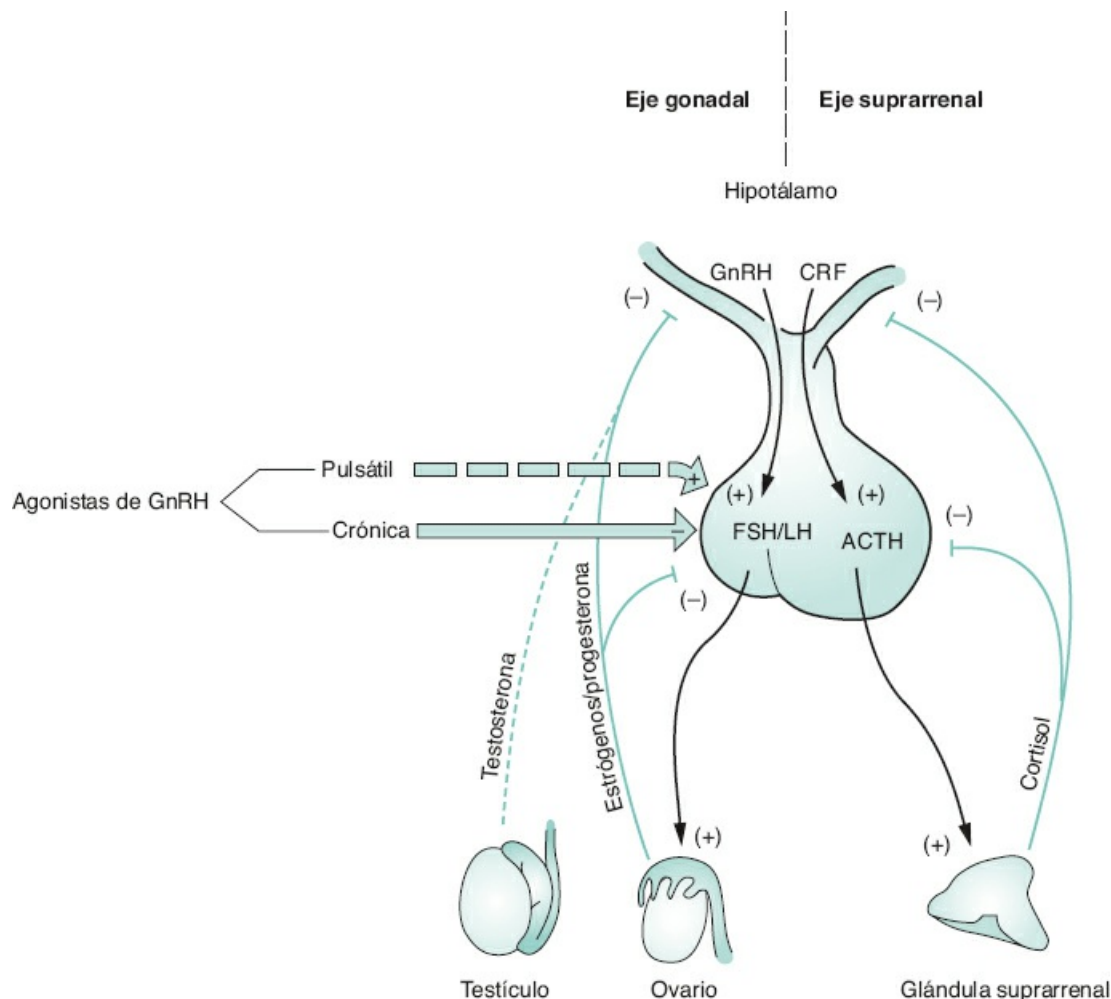


FIGURA 10-1. El eje hipotálamo-hipofisario. La hipófisis libera hormonas trópicas como la foliculoestimulante (*FSH*) y la luteinizante (*LH*), o la adrenocorticotrópica (*ACTH*), en respuesta a las hormonas liberadoras producidas en el hipotálamo. Las hormonas trópicas actúan sobre órganos periféricos, como el ovario o el testículo, para aumentar la producción de esteroides gonadales, que a su vez ejercen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis. *CHF*, factor liberador de corticotropina; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropinas.

t a b l a 10-1 Análogos de gonadotropinas		
Fármaco	Administración	Usos
Agonistas del receptor de GnRH		
Leuprolida	SC, IM, implante	CP, CM, Endo, Fibr, PP
Gonadorelina	IV, SC	AD, Fert
Triptorelina	IM	Fert, Endo, CP, H
Nafarelina	Intranasal	PP, Endo, Fibr, H
Goserelina	SC implante	CP, CM, Endo, Fib
Histrelina	SC implante	CP
Antagonistas del receptor de GnRH		
Ganirelix	SC	Fert
Abarelix	IM	CP
Cetrorelix	SC	Fert

CP, cáncer prostático; CM, cáncer mamario; Endo, endometriosis; Fibr, fibromas; Fert, fertilidad; PP, pubertad precoz; AD, agente de diagnóstico; H, hirsutismo.

- (2) La nafarelina se usa para el tratamiento de la endometriosis y la pubertad precoz central.
- c. Triptorelina, un decapeptido más potente que la GnRH.
- d. **Goserelina**
- (1) El acetato de goserelina contiene dos aminoácidos sustitutos que aumentan su semivida, en comparación con la GnRH endógena.
- (2) Este péptido se inyecta en solución IV o por vía SC, o se administra como implante de acción prolongada. La semivida del péptido es aproximadamente de 10 a 20 minutos después de su administración IV. Se alcanza la respuesta máxima 15 minutos después de la administración IV y 30 a 60 minutos después de la inyección SC. La eficacia terapéutica del implante es de 28 días.
- e. **Acetato de leuprolida**
- (1) El acetato de leuprolida es un análogo sintético de GnRH de 9 aminoácidos con mayor potencia.
- (2) La leuprolida se administra por vía parenteral y se dispone de un preparado de liberación controlada de acción prolongada (hasta por 6 meses).
- (3) **Es posible utilizar el acetato de leuprolida para tratar cáncer de próstata, hipertrofia prostática, cáncer mamario, endometriosis y fibromas.**
- f. La **histrelina** es un análogo no peptídico de GnRH; por implante se provee el fármaco continuamente durante 1 año.
- g. **Antagonistas de GnRH**
- (1) **Cetrorelix, ganirelix y degarelix** constituyen una clase de análogos de GnRH que actúan como **antagonistas puros**; no causan secreción súbita de testosterona o estradiol al iniciar el tratamiento.
- (2) Todos son decapeptidos y se administran por vía SC o IM.
- (3) Una ventaja de los antagonistas de GnRH sobre los agonistas de la GnRH (p. ej., leuprolida) es una disminución en el ciclo del tratamiento de la fecundidad requerido de varias semanas (p. ej., 3 semanas con leuprolida) a sólo varios días. En segundo lugar, los efectos de los antagonistas de GnRH se inician y revierten rápido, lo que permite el retorno de la función hipofisaria a la basal dentro de 1 a 4 días después de la suspensión abrupta del fármaco.
- (4) Estos fármacos se usan como parte de un procedimiento de tecnología de la reproducción asistida para la endometriosis y la hiperplasia prostática. El degarelix tiene aprobación de uso para el cáncer de próstata avanzado.

C. Factores de liberación de prolactina (PRF) y de inhibición de prolactina (PIF). La secreción de **prolactina** de la hipófisis es controlada por su **inhibición** (mediada por PIF, que es la dopamina) y **estimulación** (mediada por PRF).

1. PRF

- a. Se han identificado varios péptidos, incluida la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que aumentan la síntesis y secreción de prolactina en el hipotálamo y la placenta; sin embargo no se ha definido su papel fisiológico.
- b. Los fármacos que disminuyen la actividad dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) causan aumento en la secreción de prolactina, como los antagonistas de dopamina, e incluyen.
- (1) **Antipsicóticos**, como la clorpromacina y el haloperidol.
- (2) **Antidepresivos**, como la imipramina.
- (3) **Ansiolíticos**, incluido el diazepam.
- c. Varias hormonas también estimulan la secreción de prolactina, e incluyen testosterona, estrógenos, TRH y VIP.
- d. Los fármacos que promueven la secreción de prolactina se usan para tratar el fracaso en la lactancia.

2. PIF

- a. Se puede producir la inhibición de la secreción de prolactina mediante varios agonistas de dopamina.
- (1) **La bromocriptina** que actúa como agonista de receptores D_2 de dopamina y antagonista de receptores D_1 .

(2) La cabergolina es un agonista potente de receptores D_2 con mayor selectividad. Es más eficaz para disminuir la hiperprolactinemia que la bromocriptina y tiene una semivida prolongada que permite su dosificación dos veces por semana.

- b. Los usos terapéuticos de estos agentes incluyen la inhibición de la secreción de prolactina en la amenorrea, galactorrea y los tumores secretores de prolactina; la corrección de la esterilidad femenina secundaria a hiperprolactinemia, y el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

D. Hormona liberadora de corticotropina (CRH), corticorelina

1. La CRH es un péptido de 41 aminoácidos que se encuentra en el hipotálamo y el intestino; se dispone de un péptido recombinante, la corticorelina, para uso diagnóstico.
2. La CRH estimula la síntesis de ACTH y la secreción en los corticotropos hipofisarios por su unión a receptores de membrana específicos.
3. La CRH está sujeta a una proteólisis rápida; se debe administrar IV.
4. La corticorelina se usa para el diagnóstico, en la discriminación entre fuentes hipofisarias ectópicas de producción ACTH y para diferenciar entre enfermedades hipotálamo, hipofisarias o suprarrenales primarias.

E. Hormona liberadora de tirotropina

1. La TRH es un tripéptido (Glu-His-Pro) que se encuentra en el hipotálamo y otras localizaciones encefálicas.
2. La TRH se une a receptores de membrana específicos y estimula la secreción de TSH por la hipófisis e induce la secreción de prolactina.
3. La TRH ya no está disponible en Estados Unidos.

III. HIPÓFISIS ANTERIOR

A. Agonistas de la hormona de crecimiento (GH, somatotropina), metionil–hormona de crecimiento y antagonistas.

1. Estructura

- a. La hormona de crecimiento es una proteína de 191 aminoácidos producida por la hipófisis anterior.
- b. La secreción de la GH es controlada por factores hipotalámicos: GHRH y SST (ver líneas previas).

2. Acciones y propiedades farmacológicas

- a. Los efectos de la GH son mediados por receptores de membrana específicos. La GH tiene dos dominios independientes de interacción con los receptores; una molécula de GH ancla a dos receptores de GH y su homodímero activa a la tirosina cinasa, Jak2.
- b. La GH tiene acciones tanto directas como indirectas mediadas por la inducción de la síntesis del factor 1 de crecimiento similar a insulina (IGF–1) y su liberación por el hígado y el riñón.

(1) Las acciones directas de GH incluyen:

- (a) Antagonismo de la acción de insulina.
- (b) Estimulación de la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo.
- (c) Aumento de la secreción hepática de glucosa.
- (d) Equilibrio positivo del calcio.
- (e) Reabsorción renal de sodio y potasio.
- (f) Producción de somatomedinas o IGF en el hígado y otros tejidos.

(2) Las acciones indirectas de GH mediadas por el IGF–1 incluyen:

- (a) Crecimiento longitudinal de huesos y tejidos blandos.
- (b) Aumento del transporte de aminoácidos, la síntesis de DNA y RNA y la proliferación en muchos tejidos.
- (c) Mayor síntesis de proteínas y equilibrio nitrogenado positivo.

- c. La GH se administra por inyección IM o SC. Se obtienen cifras sanguíneas máximas en 2 a 4 horas; la actividad persiste 36 horas después de su administración, debido a la semivida relativamente prolongada de las somatomedinas. Un preparado de depósito constituido por microesferas de somatotropina embebidas en microesferas de polilactido coglucólido biodegradables que están diseñadas para disminuir el número de inyecciones requeridas.

3. Usos terapéuticos

- a. Se usa GH para el tratamiento de reposición en niños con deficiencia de GH antes del cierre de las epífisis.
- b. La GH estimula el crecimiento en los pacientes con el síndrome de Turner.
- c. Otros usos aprobados incluyen la reposición a largo plazo de la deficiencia de GH en adultos, el tratamiento de la caquexia y de la consunción del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el síndrome de Prader-Willi en niños y el síndrome de intestino corto, así como para favorecer el equilibrio nitrogenado positivo en los pacientes con quemaduras graves.

4. Efectos adversos y contraindicaciones

- a. En casi 2% de los pacientes aparecen anticuerpos contra GH. Se han comunicado edema, trastornos metabólicos y reacciones en el sitio de inyección por el tratamiento con GH.
- b. La administración de GH está contraindicada en pacientes con obesidad, aquellos con epífisis cerradas que no presentan deficiencia de GH y los que tienen neoplasias.

B. Antagonistas de GH, pegvisomant

- 1. El pegvisomant es un antagonista del receptor de GH; se trata de una GH recombinante que contiene nueve mutaciones que le permiten unirse a un receptor de GH, pero no puede unirse a un segundo receptor de GH, lo que bloquea la acción de la GH endógena.
- 2. Usado específicamente para el tratamiento de la acromegalia.
- 3. El pegvisomant se administra por vía SC.

C. Gonadotropinas

1. Hormonas luteinizante y foliculoestimulante

- a. Estructura
 - (1) LH y FSH son glucoproteínas que se encuentran en la hipófisis anterior.
 - (2) **LH, FSH y TSH están todas constituidas por una subunidad α idéntica**, y una subunidad β exclusiva de cada hormona.
- b. Acciones y propiedades farmacológicas
 - (1) La actividad de LH y FSH es mediada por receptores de membrana específicos acoplados a proteínas Gs que causan un aumento del AMPc intracelular.
 - (2) En las mujeres, la LH aumenta la producción de estrógenos en el ovario y se requiere para la producción de progesterona por el cuerpo amarillo después de la ovulación. Se requiere FSH para el desarrollo y la maduración normales de los folículos ováricos.
 - (3) En los hombres, la LH induce la producción de testosterona por las células intersticiales de Leydig en los testículos. La FSH actúa sobre los testículos para estimular la espermatogénesis y la síntesis de la proteína unidora de andrógenos.
- c. Usos terapéuticos. Las FSH y LH de origen hipofisario no se usan farmacológicamente. Más bien las gonadotropinas coriónica y de la menopausia, descritas a continuación, se utilizan como fuentes de los péptidos con actividad biológica.

2. Gonadotropinas de la menopausia humana (menotropinas) y gonadotropina coriónica humana (hCG)

- a. Las **menotropinas** se aíslan de la orina de mujeres en la posmenopausia, que contiene una mezcla de LH y FSH. La urofolitropina es una FSH purificada inmunológicamente a partir de la orina de embarazadas.
- b. La **hCG** es producida por la placenta y se puede aislar y purificar de la orina de embarazadas. Su actividad es casi idéntica a la de LH, pero difiere en su estructura en la secuencia y el contenido de carbohidratos.
- c. FSH recombinante humana (se dispone de folitropina α y folitropina β). Tiene menos variabilidad de

un lote a otro respecto de los preparados derivados de la orina. También se dispone de LH recombinante.

d. Menotropinas y hCG deben administrarse por vía parenteral.

e. Usos terapéuticos

- (1) Las menotropinas se usan junto con la hCG para estimular la ovulación en mujeres con ovarios funcionales; casi 75% de las mujeres tratadas con estos péptidos ovula.
- (2) Se puede usar hCG en hombres y mujeres para estimular la esteroidogénesis gonadal en caso de insuficiencia de LH.
- (3) Es posible usar la hCG para inducir la maduración sexual externa y espermatogénesis en los hombres con hipogonadismo secundario, pero pueden requerirse meses de tratamiento.
- (4) En ausencia de un bloqueo anatómico, la hCG pueden también promover el descenso de los testículos en presencia de criptorquidia.

f. Efectos adversos y contraindicaciones

- (1) La menotropinas y hCG causan aumento de volumen del ovario en casi 20% de las mujeres tratadas.
- (2) Las menotropinas y la hCG pueden causar el **síndrome de hiperestimulación ovárica** en hasta 1% de pacientes, con insuficiencia respiratoria aguda, ascitis, hipovolemia y choque.

D. Hormona estimulante del tiroides (TSH, tirotropina α)

1. La TSH es una glucoproteína de 211 aminoácidos con dos subunidades que se secreta por la hipófisis anterior.
2. La TSH estimula la producción y secreción de triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) por la glándula tiroides. Su efecto es mediado por estimulación de los receptores específicos de TSH en la membrana plasmática, que aumenta así el AMPc intracelular.
3. La tirotropina α está disponible para usarse en el diagnóstico de la causa de deficiencias tiroideas.

E. Hormona adrenocorticotrópica (ACTH, corticotropina) y cosintropina

1. Estructura

- a. La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos secretado por la hipófisis anterior. La porción N-terminal de 24 aminoácidos del péptido tiene actividad biológica completa.
- b. Los 13 aminoácidos N-terminales de la ACTH son idénticos a los de la hormona estimulante de los melanocitos α (MSH- α).

2. Acciones y propiedades farmacológicas

- a. La ACTH estimula la secreción adrenocortical de glucocorticoides y, en menor grado, de mineralocorticoides y andrógenos. Sus efectos son mediados por receptores de ACTH específicos unidos a la membrana, acoplados con un aumento del AMPc intracelular.
- b. El exceso de ACTH puede causar hiperpigmentación por la actividad de la porción MSH- α intrínseca del péptido.
- c. Se dispone de ACTH en preparados tanto humanos como bovinos purificados, así como la 1-24-ACTH sintética.
- d. Todos los preparados de ACTH se administran por vía parenteral.

3. Usos terapéuticos

- a. La ACTH se usa en la valoración del hipoadrenalismo primario o secundario.
- b. Se puede usar en circunstancias especiales cuando se desea un aumento de los glucocorticoides; sin embargo, suele preferirse su administración directa.

4. Efectos adversos y contraindicaciones

- a. Los efectos adversos asociados con la ACTH son similares a los de los glucocorticoides.
- b. También han sido motivo de informe las reacciones alérgicas, acné, hirsutismo y amenorrea.

IV. NEUROHIPÓFISIS

A. Hormona antidiurética (ADH, vasopresina)

1. Estructura

- a. La ADH es un péptido de nueve aminoácidos sintetizado en el hipotálamo y almacenado en la neurohipófisis.
- b. La ADH se secreta en respuesta al aumento de la osmolaridad del plasma o disminución en la presión arterial.

2. Acciones

- a. Las acciones de la ADH son mediadas por tres tipos específicos de receptores: V_{1a} , localizado en el músculo liso vascular, el miometrio y el riñón; V_{1b} , localizado en el SNC y la médula suprarrenal; y V_2 , localizado en los túbulos renales. Los receptores V_1 se acoplan con un mayor recambio de inosítidos y un aumento del Ca^{2+} intracelular; los receptores V_2 se acoplan con un aumento en el AMPc.
- b. En los túbulos renales, la ADH causa **aumento de la permeabilidad al agua** por inserción de canales de agua constituidos por la proteína **acuaporina-2** en las membranas apical y basolateral. La ADH también aumenta el transporte de urea en el conducto colector medular interno, lo que aumenta la capacidad renal de concentración de orina.
- c. La ADH causa vasoconstricción (a través de receptores V_{1a}) a dosis mayores.
- d. Estimula la síntesis hepática de los **factores de coagulación VIII y de von Willebrand**.

3. Propiedades farmacológicas de los preparados de ADH

- a. La vasopresina acuosa, un preparado de acción breve que actúa sobre ambos receptores, V_1 y V_2 , se administra por vía parenteral y tiene 2 a 6 horas de duración.
- b. El acetato de desmopresina es un preparado de mayor duración (10 a 20 h) que se administra por vía intranasal, parenteral u oral.

4. Usos terapéuticos

- a. La desmopresina constituye el tratamiento más eficaz para la diabetes insípida grave por su actividad en V_2 , que es 3 000 veces mayor que la correspondiente V_1 ; pero **carece de eficacia en la forma nefrótica de la enfermedad**.
- b. La vasopresina se incluye en el protocolo de sostén vital cardiaco avanzado como sustituto de la epinefrina para el paro cardiaco con asistolia. Ha sido útil para tratar algunos tipos de hemorragia GI, en especial de la de várices esofágicas y la causada por divertículos del colon, pero este uso ya no tiene aprobación.
- c. La desmopresina es útil para la **enuresis nocturna** por disminución de la producción de orina por la noche.

5. Efectos adversos. Los preparados de ADH producen cefalea, náusea y calambres, y es posible que causen constricción de las arterias coronarias.

6. Antagonistas de ADH

- a. Los vaptanos son antagonistas no peptídicos de los receptores de vasopresina.
 1. El **conivaptán** bloquea a ambos receptores, V_{1a} y V_2 . Se administra IV y tiene aprobación de uso para tratar la hiponatremia hipervolémica y euvolémica en el SIADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH), así como de adyuvante para el tratamiento diurético en la ICC.
 2. El **tolvaptán** oral es específico de los receptores V_2 y tiene aprobación para las mismas indicaciones.

7. Interacciones farmacológicas

- a. El clofibrato aumenta la secreción de ADH de la hipófisis y se puede usar para tratar formas leves de diabetes insípida.
- b. La clorpropamida y los antidepresivos tricíclicos aumentan la sensibilidad de las células tubulares a la ADH.

- c. El Li^+ y la **demeclociclina inhiben** la acción de la ADH. La demeclociclina se usa más a menudo que el Li^+ por sus menores efectos secundarios, pero el uso de cualquiera de estos fármacos ha sido sustituido por los vaptanos específicos en el SIADH.

B. Oxitocina

1. Estructura

- a. La oxitocina es un péptido de nueve aminoácidos sintetizado en el hipotálamo y secretado por la hipófisis posterior.
- b. La oxitocina difiere de la ADH por sólo dos aminoácidos.

2. Acciones y propiedades farmacológicas

- a. Causa la expulsión de leche de la mama.
- b. Estimula la contracción del músculo liso uterino.
- c. La oxitocina se ha asociado con las conductas de paternidad, apareamiento y sociales.
- d. Se inyecta IV, se administra IM o por vía intranasal. El $t_{1/2}$ plasmático de la oxitocina es 5 a 10 minutos.

3. Usos terapéuticos

- a. Se usa para la **inducción y conducción del trabajo de parto**.
- b. **Estimula la expulsión láctea** por la mama.
- c. A veces se usa para **controlar la hemorragia uterina posparto** (controlada de inmediato con los alcaloides del cornezuelo).

4. Efectos adversos y contraindicaciones

- a. La oxitocina puede producir hipertensión e intoxicación hídrica (actividad de ADH).
- b. Puede causar rotura uterina y no debe usarse cuando hay antecedente de operaciones quirúrgicas uterinas o si hay signos de sufrimiento fetal presentes.

V. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS GÓNADAS Y EL SISTEMA REPRODUCTOR

A. Estrógenos

1. Estructura

- a. Estrógenos naturales (figura 10-2)

- (1) Los estrógenos naturales incluyen a 17β -estradiol, estrona y estriol, cada uno con 18 átomos de carbono. **El estrógeno natural más potente es el 17β -estradiol.**
- (2) Los estrógenos naturales son producto del metabolismo del colesterol; la testosterona es el precursor inmediato del estradiol. La conversión de testosterona a 17β -estradiol es catalizada por la enzima aromatasa.
- (3) La estrona y el estriol se producen en el hígado y otros tejidos periféricos a partir de 17β -estradiol, y con frecuencia se conjugan por esterificación con sulfatos.
- (4) La equilina, un derivado de la estrona, es un estrógeno farmacológicamente útil purificado a partir de orina de yegua.

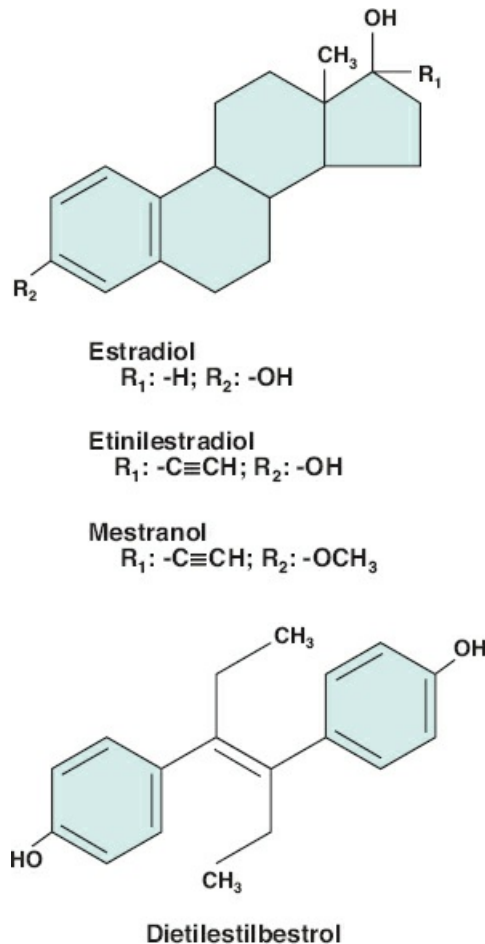


FIGURA 10-2. Estructuras de los estrógenos.

b. Estrógenos sintéticos

(1) Hay una variedad de estrógenos sintéticos.

(2) Los estrógenos sintéticos de uso frecuente incluyen a los agentes esteroides, **etinilestradiol** y **mestranol**, y los compuestos no esteroides, dietiestilbestrol (DES) y dienestrol.

2. Mecanismo de acción. Los estrógenos se unen a receptores intracelulares específicos. El complejo receptor con su hormona interactúa con secuencias específicas de DNA y modifica la velocidad de transcripción de los genes diana (figura 1-1F) por reclutamiento de coactivadores y correpresores. Puede también afectar la semivida de RNA mensajeros específicos. Estos sucesos llevan a un cambio en la síntesis de proteínas específicas dentro de una célula diana. Hay dos receptores de estrógenos, ER- α y ER- β , que difieren en su distribución tisular; en tanto ambos tienen casi la misma afinidad por el 17 β -estradiol, presentan afinidades diversas por otros ligandos y afectan a los genes diana en una forma diferencial.

3. Metabolismo

- El 17 β -estradiol está ampliamente unido (98%) a la globulina unidora de esteroides sexuales (SSBG) y la albúmina sérica.
- Con frecuencia el sulfato de estrona se combina con α -equilina u otros sulfatos estrogénicos, es eficaz por vía oral, pero como todos los estrógenos naturales está sujeto a un gran efecto de primer paso. Los estrógenos sintéticos se pueden administrar por vía oral, tópica, transdérmica o por inyección.
- Todos los estrógenos se desintegran en forma amplia en el hígado y se conjugan con ácido glucurónico o sulfato, se hidroxilan o se O-metilan. La mayor parte de los metabolitos se excreta en la orina, con aproximadamente 10% que presenta circulación enterohepática y su eliminación eventual en las heces.

4. Acciones

a. Crecimiento y desarrollo

- (1) Se requieren estrógenos para el desarrollo y la maduración de los genitales internos y externos femeninos, el crecimiento de las mamas, el crecimiento óseo lineal en la pubertad y el cierre de las epífisis. La distribución femenina típica de la grasa subcutánea y el vello púbico y axilar también tiene influencia de los estrógenos.
- (2) Se requieren estrógenos en el útero para el crecimiento del miometrio, así como para el crecimiento y desarrollo del revestimiento endometrial. La exposición continua puede llevar a **hiperplasia endometrial** y hemorragias.

b. Ciclo menstrual. Se requieren estrógenos para el desarrollo folicular ovárico y la regulación del ciclo menstrual.

c. Metabolismo sistémico

- (1) Los estrógenos promueven un equilibrio nitrogenado positivo, aumentan los triglicéridos plasmáticos y tienden a bajar el colesterol sérico por disminución del de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y aumento del de lipoproteínas de alta densidad (HDL).
- (2) Los estrógenos disminuyen las proteínas séricas totales, pero aumentan las concentraciones de transferrina, globulina unidora de esteroides y hormonas tiroideas (TBG), plasminógeno, fibrinógeno y los **factores de coagulación** II, VII, VIII, IX y X, y disminuyen las concentraciones de antitrombina III, proteína C y proteína S. **En conjunto, los estrógenos aumentan la coagulabilidad de la sangre.**
- (3) **Disminuyen la resorción ósea**, con poco efecto sobre la formación del hueso.
- (4) Los estrógenos aumentan la secreción de leptina por el tejido adiposo.

d. Influencia en la libido y el humor.

5. *Usos terapéuticos*

a. Hipogonadismo. Los estrógenos se usan para el tratamiento de restitución estrogénica en la insuficiencia ovárica y después de la castración.

b. Anomalías menstruales

c. Tratamiento del síndrome menopáusico

- (1) Se puede dar tratamiento hormonal para el síndrome menopáusico (MHT) con estrógenos orales, parenterales, tópicos (intravaginales) o transdérmicos en varias combinaciones, con o sin progestágenos.
- (2) El tratamiento con estrógenos mejora los sofocos, los sudores y la vaginitis atrófica en la posmenopausia.
- (3) El tratamiento con estrógenos hace más lenta la pérdida ósea en la posmenopausia.
- (4) Los estrógenos suelen administrarse en forma cíclica para evitar periodos prolongados de exposición continua.
- (5) El uso concomitante de un progestágeno con la estrogenoterapia aminora la incidencia de carcinoma endometrial.
- (6) La administración transdérmica de 17β -estradiol por parche cutáneo es eficaz y de duración prolongada para tratar el síndrome menopáusico.

d. Anticoncepción oral (ver V E 1).

e. Los tumores prostáticos dependientes de andrógenos se tratan eficazmente con DES.

6. *Efectos adversos y contraindicaciones*

- a. Los estrógenos se relacionan con náusea, cefalea, colestasis, hipertensión y litiasis vesicular.
- b. Los estrógenos conllevan riesgo aumentado (5 a 15 veces) de cáncer endometrial, que depende de la dosis y duración de uso. El riesgo disminuye por el retiro periódico de la estrogenoterapia y su sustitución por progestágenos, o el tratamiento concomitante con ambos tipos de fármacos.
- c. La estrogenoterapia es la principal causa de hemorragia vaginal en la posmenopausia y puede enmascarar aquella debida al cáncer endometrial.
- d. El DES se relaciona con el adenocarcinoma de la vagina; la incidencia en las mujeres expuestas

dentro del útero es de 1:1 000; son mucho más frecuentes las malformaciones de los genitales.

- e. Los estrógenos están contraindicados en presencia de carcinomas dependientes de estrógenos o con respuesta a estrógenos, hepatopatías y enfermedad tromboembólica.
- f. Investigación clínica reciente indica que algunos esquemas de MHT se relacionan con mayor riesgo de infarto de miocardio, evento vascular cerebral, cáncer mamario y demencia. No se ha definido si este riesgo es tan solo atribuible al componente estrogénico o si los preparados estrogénicos a todas las dosis comparten esta tendencia.

B. Los antiestrógenos interfieren con la unión de los estrógenos a su receptor específico y pueden también alterar la conformación del receptor de estrógenos, de manera que fracase en la activación de genes diana. Esta clase de compuestos se distingue de los progestágenos y andrógenos, que también poseen actividad fisiológica antiestrogénica.

1. Clomifeno, fulvestrant

- a. Clomifeno y fulvestrant son agentes no esteroides.
- b. El clomifeno y el fulvestrant se unen competitivamente al receptor de estrógenos y pueden también aminorar la concentración de algunos mitógenos. El clomifeno tiene actividad agonista parcial en algunos tejidos, incluidos los del ovario y el endometrio; el fulvestrant parece ser antagonista en todos los tejidos.
- c. Estos agentes, en un momento dado, disminuyen el número de receptores funcionales disponibles para los estrógenos endógenos y **disminuyen la acción de los estrógenos tanto sobre el eje hipotálamo-hipófisis como en los tejidos periféricos.**
- d. **El clomifeno se usa para tratar la esterilidad** en casos de anovulación de las mujeres con un eje hipotálamo-hipófisis intacto y producción suficiente de estrógenos. **El fulvestrant se usa para tratar mujeres con cáncer mamario progresivo** después de utilizar el tamoxifeno (ver a continuación).
- e. Estos agentes pueden causar aumento de volumen ovárico, sofocos, náusea y vómito.

2. Danazol

- a. El danazol es un derivado de la testosterona con actividades antiandrogénicas y antiestrogénicas.
- b. El danazol **inhibe** a varias de las enzimas involucradas en la **esteroidogénesis**, pero **no a la aromatasa**; también puede unirse a receptores de estrógenos y andrógenos e inhibe la secreción de gonadotropinas en hombres y mujeres.
- c. **Se usa para inhibir la función ovárica, tratar la endometriosis y la enfermedad fibroquística de la mama.**
- d. Este agente puede causar edema, masculinización (voz grave y disminución del tamaño de las mamas) en algunas mujeres, cefalea y **enfermedad hepatocelular.**
- e. El danazol está contraindicado en las embarazadas o las pacientes con enfermedad hepática.

C. Reguladores selectivos del receptor de estrógenos (RSRE) (figura 10-3)

- 1. Los RSRE son ligandos del receptor de estrógenos con actividad agonista en un tejido, pero pueden presentar actividad antagonista o ninguna en otro. La respuesta de un tejido está determinada por la conformación que el ligando confiere al receptor de estrógenos y el conjunto de coactivadores que se expresan en dicho tejido (figura 10-4). En la actualidad hay tres RSRE con aprobación de uso en Estados Unidos: tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno; muchos otros se encuentran en estudio clínico.
 - a. **El tamoxifeno es un antagonista de estrógenos en la mama** y en el cerebro, pero es agonista en el útero y el hueso. Se utiliza para el **tratamiento del cáncer mamario avanzado, positivo para receptores hormonales y para la prevención primaria del cáncer mamario en mujeres de alto riesgo.** El tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer endometrial.
 - b. **El raloxifeno es un agonista óseo**, pero no tiene efecto sobre el útero o la mama, y actúa como antagonista de estrógenos en el cerebro. **Se usa para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y para los fibromas uterinos.** Se ha mostrado que el raloxifeno aminora el riesgo de cáncer mamario invasor positivo para receptores de estrógenos por 66 a 76%.
 - c. **El toremifeno se usa para tratar el cáncer mamario metastásico.**
- 2. Son efectos adversos frecuentes de los RSRE, edema, sofocos, náusea, vómito, hemorragia y secreción

vaginales. Hay un aumento en los sucesos tromboembólicos con el uso de raloxifeno, pero no con el tamoxifeno.

D. Inhibidores de la aromatasa (ver figura 10-4)

1. La aromatasa es la enzima que cataliza el paso final de la producción de estrógenos a partir de precursores androgénicos dentro del ovario o en los tejidos periféricos.
2. Los inhibidores de la aromatasa constituyen una nueva clase de inhibidores orales de la síntesis de estrógenos.
 - a. El **exemestano** es un **inhibidor irreversible de la aromatasa** esteroide. Tiene aprobación de uso para el tratamiento del cáncer mamario. La testolactona es otro inhibidor irreversible de la aromatasa. Los principales efectos adversos incluyen sofocos, fatiga y efectos en el SNC, como insomnio, depresión y ansiedad.

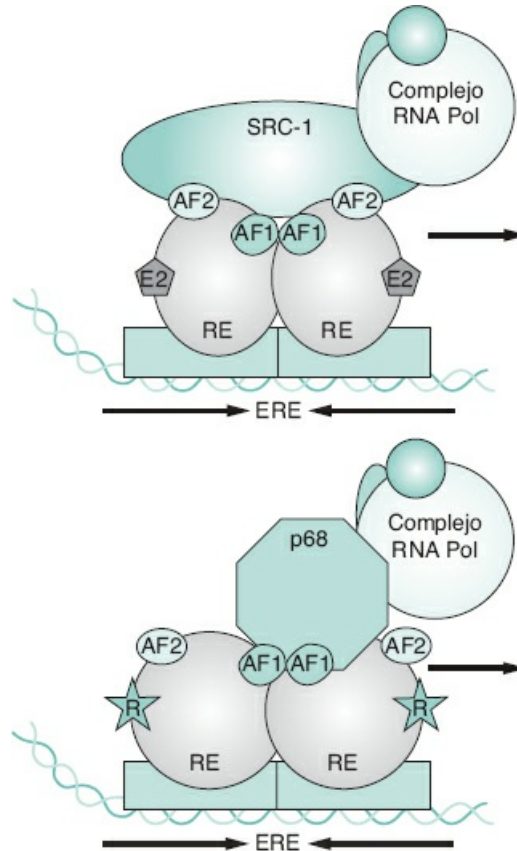


FIGURA 10-3. Mecanismo de acción de los RSRE. Se ilustran dos tipos de células, uterinas y del epitelio mamario. *Arriba:* el 17α-estradiol se une al receptor de estrógenos (RE) e induce un cambio conformacional. Algunos coactivadores (*de color gris*) pueden interactuar con esta conformación y así aumentar la transcripción de genes específicos (*flecha*). Ambos tipos celulares expresan un coactivador que puede responder a la conformación inducida por el 17β-estradiol. *Abajo:* el tamoxifeno induce una conformación diferente del RE. El epitelio uterino expresa un coactivador que aumenta la transcripción; el epitelio mamario no expresa tales coactivadores.

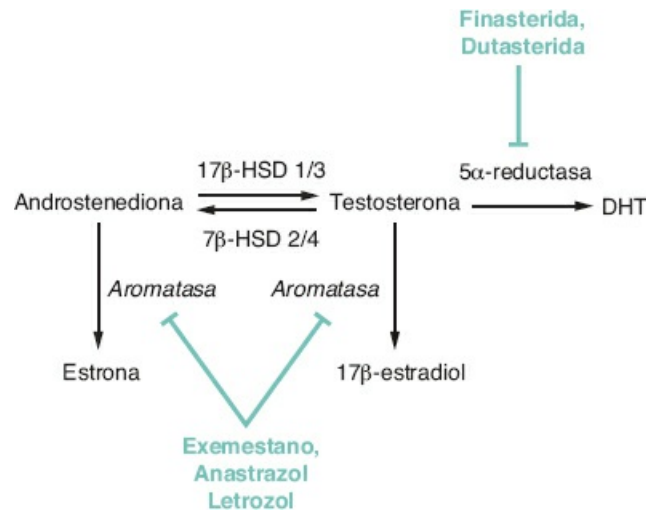


FIGURA 10-4. Conversión enzimática de andrógenos a estrógenos y dihidrotestosterona. La 17β-HSD corresponde a la deshidrogenasa de hidroxisteroides. Hay múltiples isoformas de esta enzima; los tipos 1 y 3 catalizan las reacciones que forman los esteroides más activos; los tipos 2 y 4 dan lugar a metabolitos menos activos.

- b. El **anastrozol** y el **letrozol** son **inhibidores competitivos de la aromatasa** no esteroides. Estos fármacos se usan como agentes de primera o segunda línea en el tratamiento del cáncer mamario. Sus efectos adversos incluyen sofocos, hemorragia vaginal, insomnio, dolor óseo y alteraciones GI.

E. Progestágenos

1. Estructura

- a. El progestágeno natural más importante es la progesterona, sintetizada por ovarios, testículos y glándulas suprarrenales.
- b. Los progestágenos sintéticos incluyen a los **compuestos 19-nor**, como noretindrona, norgestrel y levonorgestrel. Todos estos agentes son potentes progestágenos orales derivados de la progesterona; algunos tienen actividad androgénica (figura 10-5).
- c. Varios derivados sintéticos de la progesterona tienen actividad de progestágeno e incluyen **megestrol**, **acetato de medroxiprogesterona** y caproato de hidroxiprogesterona. Los gonanos incluyen a norgestimato y desogestrel, agentes con menor actividad androgénica. La **drospirenona es un análogo de espironolactona** con actividad antimineralocorticoide, antiandrogénica y gestacional.

2. Acciones y propiedades farmacológicas

- a. Los progestágenos se unen a receptores intranucleares que modifican la transcripción de genes diana. Hay dos isoformas del receptor de progesterona: PR-A y PR-B, ambas que se derivan del mismo gen. Los **progestágenos hacen más lenta la actividad mitótica del útero estimulado por los estrógenos, causan vascularización del endometrio e inducen tanto aspecto como función más glandulares.**
- b. Los progestágenos disminuyen ligeramente los triglicéridos y el colesterol de HDL, pero aumentan ligeramente el colesterol de LDL, dependiendo de la preparación y dosis. Los progestágenos también aumentan la lipasa de lipoproteínas.
- c. Los progestágenos aumentan la secreción basal y estimulada de insulina, y estimulan el apetito.
- d. La progesterona se une ampliamente a la globulina unidora de corticoesteroides en el plasma y no se administra por vía oral por su rápido metabolismo hepático.
- e. Los progestágenos se eliminan por hidroxilación a pregnandiol y conjugación con el ácido glucurónico y excreción urinaria subsecuente.

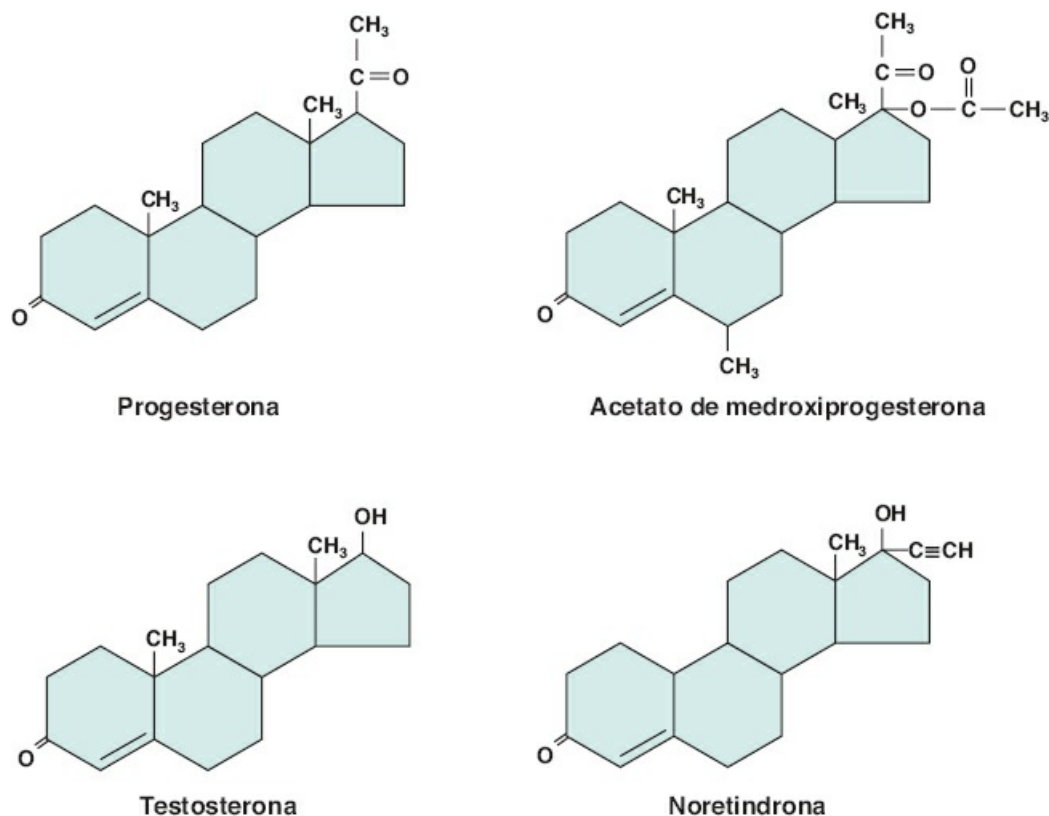


FIGURA 10-5. Estructuras de algunos progestágenos y andrógenos.

3. Usos terapéuticos

- Los progestágenos se usan para la anticoncepción, solos o en combinación con estrógenos.**
- Los progestágenos se pueden administrar por vía oral, por inyección de depósito, como gel vaginal y como dispositivo intrauterino de liberación lenta.
- Estos agentes se usan en el **tratamiento del cáncer y la hiperplasia endometriales.**
- Los progestágenos controlan la hemorragia uterina disfuncional.
- Los progestágenos se usan para retrasar la menstruación por motivos quirúrgicos y posoperatorios.
- Se usa el megestrol para estimular el apetito en pacientes con cáncer o SIDA.**
- Estos agentes se usan con fines diagnósticos para valorar la función endometrial en presencia de amenorrea.

F. Antiprogestágenos, mifepristona (RU-486)

- La mifepristona es un derivado de noretindrona con potentes actividades contra progestágenos y glucocorticoides.
- La mifepristona actúa como antagonista competitivo de receptores de progesterona y glucocorticoides.**
- La mifepristona tiene aprobación de uso para la inducción del aborto médico en el primer trimestre.
 - La mifepristona se combina con la aplicación parenteral o intravaginal de una prostaglandina 48 horas después del antiprogestágeno para inducir el aborto.
 - Causa contracciones miométriales, desprendimiento y expulsión del blastocisto.
 - Esta combinación tiene aproximadamente 99% de eficacia.
- La mifepristona se usa como anticonceptivo poscoital de urgencia y es muy eficaz cuando se usa en las 72 horas que siguen al coito.
- Son efectos secundarios relativamente frecuentes de la mifepristona, hemorragia, náusea y dolor abdominal.

G. Anticonceptivos hormonales

1. Los **anticonceptivos orales** representan el principal uso de los **estrógenos y progestágenos**.

a. Tipos de anticonceptivos orales

(1) Combinados

- (a) Los anticonceptivos combinados contienen mezclas de estrógenos y un progestágeno. El componente estrogénico (20 a 50 µg/día) es **etinilestradiol** o **mestranol** (el mestranol cambia en el metabolismo a etinilestradiol), que se combina con un progestágeno (0.05 a 2.5 mg/día), como **noretindrona, norgestrel, levonorgestrel, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, drospirenona o desogestrel**.
- (b) Los anticonceptivos combinados disminuyen la concentración y ciclicidad de LH y FSH, con el **resultado de evitación de la ovulación**.
- (c) Los anticonceptivos combinados suelen tomarse de manera continua durante 21 días, seguidos por un periodo de 7 días sin su uso (o con el de un placebo) para inducir la menstruación. Se encuentran disponibles fórmulas bifásicas y trifásicas, que tratan de simular el cociente endógeno de estrógenos/progestágeno.
- (d) Se dispone de “productos de dosificación continua” que contienen etinilestradiol y levonorgestrel y se toman a diario durante 84 días, para continuar con 7 días de ingestión de comprimidos inertes o 7 días de etinilestradiol a dosis baja, con lo que se producen cuatro periodos menstruales por año. El producto Lybrel contiene las mismas hormonas, que se toman de manera continua durante 365 días para suprimir por completo la menstruación.
- (e) Estas píldoras también afectan al aparato genital en formas desfavorables para la concepción: espesamiento del moco cervicouterino, aceleración del transporte del óvulo por la trompa de Falopio y cambios menos favorables del endometrio para la implantación.

(2) Preparados de sólo progestágeno (“minipíldoras”)

- (a) Los preparados orales con sólo progestágeno contienen **noretindrona**.
- (b) Estos preparados se toman a diario con un esquema continuo.
- (c) Los preparados de sólo progestágeno **no** suprimen por completo la ovulación, con el resultado de periodos fecundos irregulares. No son tan eficaces como los anticonceptivos combinados.
- (d) No se ha definido su mecanismo para la anticoncepción pero es posible que se **deba a la formación de un endometrio relativamente atrófico** (que altera la implantación) y **moco cervical viscoso**.
- (e) **Hemorragia intermenstrual, frecuente en 25%.**

b. Efectos adversos

(1) Cardiovasculares

- (a) Los anticonceptivos orales se relacionan con aumento al doble o cuádruple de la morbilidad y mortalidad por infarto de miocardio; lo que puede ser dependiente de la edad.
- (b) La incidencia de hipertensión es 3 a 6 veces mayor en mujeres que toman anticonceptivos orales.
- (c) Los anticonceptivos orales producen incremento notorio (hasta 50%) de la cifra de triglicéridos, dependiendo de la dosis relativa de estrógenos y progestágenos en el preparado individual.
- (d) El riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta de manera notoria en mujeres mayores de 35 años de edad y en aquellas que fuman.

(2) Enfermedad tromboembólica

- (a) El riesgo de evento vascular cerebral es de 2 a 10 veces mayor en quienes toman anticonceptivos orales.
- (b) Los estrógenos aumentan la concentración de fibrinógeno y los factores de coagulación II, VII, VIII, IX y X, en tanto disminuyen la concentración de antitrombina III.

(3) Aparato genitourinario. Los anticonceptivos orales **disminuyen la incidencia de cánceres ovárico y endometrial. También disminuyen la incidencia de la enfermedad inflamatoria pélvica.**

- (4) Sistema hepatobiliar. Los anticonceptivos orales aumentan la incidencia de **enfermedad vesicular y cálculos biliares**.
- (5) Otros efectos adversos de los anticonceptivos orales incluyen aumento de peso, edema, hipersensibilidad mamaria, cefalea, alteración del humor, hemorragia intermenstrual y amenorrea al suspenderlos de forma abrupta.
- c. Los anticonceptivos orales están contraindicados en presencia de enfermedad cardiovascular o tromboembólica, cáncer dependiente de estrógenos o con respuesta a ellos, alteración de la función hepática, hemorragia no diagnosticada y migraña.
- 2. **Progestágenos inyectados**
 - a. Se dispone del acetato de medroxiprogesterona en una suspensión para inyección SC o IM, un preparado que provee anticoncepción durante 3 meses.
- 3. **Implantes subcutáneos de progestágeno**
 - a. El **etonorgestrel** es un progestágeno sintético rodeado por una cubierta de biomatriz. Se coloca un solo cilindro bajo la piel y provee anticoncepción eficaz durante hasta 3 años. Su eficacia real es superior a las de los anticonceptivos orales combinados. Los cilindros se deben retirar después de 3 años.
 - b. Los efectos adversos tienen predominio de las irregularidades menstruales y hemorragias transvaginales.
- 4. **Dispositivos intrauterinos (DIU)**
 - a. Se dispone de DIU que contienen levonorgestrel como método anticonceptivo.
 - b. Se logra la anticoncepción principalmente por su acción local sobre el endometrio, con glándulas hipotróficas y pseudodecidualización. La ovulación se presenta en casi 50% de los ciclos menstruales.
 - c. Estos dispositivos deben implantarse por un médico entrenado.
- 5. **Anticonceptivos orales poscoito (de urgencia)**
 - a. Plan A (esquema de Yuzpe): con 100 a 120 µg de etinilestradiol con 0.5 a 0.75 de levonorgestrel tomados dos veces con intervalo de 12 horas, que mostró gran eficacia si se tomaba en las 72 horas posteriores al coito. Al menos 18 preparados de anticonceptivos orales contienen estos dos fármacos.
 - b. Plan B: 0.750 mg de levonorgestrel en las 72 horas que siguen a un coito sin protección, una dosis tomada tan pronto como sea posible y una segunda que debe tomarse 12 horas después de la primera. Plan B: De un paso, corresponde a una dosis de 1.5 mg de levonorgestrel y tiene la misma eficacia.
 - c. Náusea y vómito son frecuentes con el uso de anticonceptivos orales poscoito y pueden ser intensos. El riesgo de cáncer en la descendencia femenina impide este tratamiento si se sospecha un embarazo.

H. Andrógenos y esteroides anabólicos

- 1. **Testosterona**
 - a. La testosterona se sintetiza principalmente en las células de Leydig del testículo, bajo la influencia de la LH. La testosterona se degrada hasta la más potente, 5α-dihidrotestosterona, por acción de la **5α-reductasa**. Hay dos isoformas de la enzima: el tipo I, que se expresa en la piel y el hígado; y el tipo II, que se expresa en la próstata, las vesículas seminales y los folículos pilosos.
 - b. La testosterona se une ampliamente (98%) sobre todo a la globulina de unión a esteroides sexuales (SSBG), y también a la albúmina.
 - c. Se puede administrar testosterona natural por vía transdérmica o intramuscular.
- 2. **Andrógenos sintéticos**
 - a. Los ésteres de testosterona con sustitución 17 (propionato, enantato y cipionato) se administran por inyección, por lo general en forma de aceite de depósito.
 - b. Los derivados 17-alquilttestosterona incluyen a metilttestosterona, fluoximesterona y oximetolona. La absorción de estos agentes orales es mayor si se administran por vía sublingual, evitando así el gran efecto de primer paso hepático.
 - c. Nandrolona y oxandrolona son derivados de testosterona con un **cociente anabólico: androgénico de 5 a 10 veces mayor** que la testosterona misma. La nandrolona se administra por vía parenteral; la oxandrolona es un agente de uso oral.

3. **Acciones.** Los andrógenos forman un complejo con un receptor intracelular específico (un miembro de la familia de receptores nucleares) e interactúa con genes específicos para regular la diferenciación, el desarrollo y el crecimiento (ver figura 1-1F).

a. Acciones androgénicas

(1) Los andrógenos estimulan la **diferenciación y el desarrollo de las estructuras de los conductos de Wolff**, que incluyen epidídimo, vesículas seminales, próstata y pene.

(2) Los andrógenos estimulan el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias masculinas.

b. Acciones anabólicas

(1) Los esteroides anabólicos causan aceleración del cierre de las epífisis y dan lugar al crecimiento lineal durante la pubertad.

(2) Los esteroides anabólicos causan aumento de la masa muscular y llevan a un equilibrio nitrogenado positivo.

(3) Los efectos conductuales de los esteroides anabólicos incluyen agresividad y aumento de la libido.

4. **Usos**

a. Hipogonadismo prepuberal y pospuberal. Los andrógenos promueven el crecimiento lineal y la maduración sexual, y mantienen las características sexuales masculinas secundarias, la libido y la potencia.

b. Anemia

(1) Los andrógenos estimulan la secreción de eritropoyetina.

(2) Los andrógenos han sido sustituidos en gran parte por la eritropoyetina recombinante para el tratamiento de la anemia, pero pueden ser eficaces en algunos casos de hipoplasia de la médula ósea.

c. Cánceres mamarios dependientes de estrógenos.

d. Trastornos de consunción en el SIDA o posteriores a quemaduras graves.

e. Uso ilícito por atletas. Las grandes dosis de andrógenos aumentan la extensión y velocidad de formación del músculo y pueden incrementar la intensidad del entrenamiento.

f. Angioedema hereditario. Se usan andrógenos para tratar el angioedema hereditario, con base en aumentos del inhibidor del complemento C₁ dependiente de andrógenos.

g. Se puede usar la combinación de testosterona o metiltestosterona con estrógenos (ya sea en su forma esterificada o de estradiol) como terapia hormonal para la menopausia (THM) cuando los estrógenos solos no han dado una respuesta terapéutica adecuada.

5. **Efectos adversos y contraindicaciones**

a. Los andrógenos y los esteroides anabólicos producen disminución de la función testicular, edema y alteración de los lípidos plasmáticos (aumento de la concentración del colesterol de LDL y disminución del colesterol de HDL).

b. Estos agentes causan masculinización en las mujeres.

c. Los andrógenos aumentan la actividad fibrinolítica del plasma y causan hemorragia grave ante el tratamiento concomitante con anticoagulantes.

d. **Los andrógenos con sustitución 17-alquilo** (no así los preparados éster de testosterona) **se relacionan con aumento de las enzimas hepáticas**, hiperbilirrubinemia y hepatitis colestática, que podrían dar lugar a ictericia. Su uso a largo plazo tiene relación con tumores hepáticos.

e. Los andrógenos y los esteroides anabólicos están contraindicados en embarazadas y en pacientes con carcinoma de próstata o enfermedad hepática, renal o cardiovascular.

I. **Los antiandrógenos** son agentes que alteran la acción o síntesis de los andrógenos endógenos.

1. **Flutamida, bicalutamida, nilutamida**

a. **La flutamida es un antiandrógeno oral esteroide** que actúa como antagonista competitivo del receptor de andrógenos. Nilutamida y bicalutamida son **antagonistas del receptor de andrógenos no**

esteroideos con mejor especificidad por el receptor de andrógenos y presentan una semivida más prolongada, que permite la dosificación de la finasterida una vez al día mejor aún que cada 8 horas.

- b. Estos fármacos son útiles para el tratamiento del carcinoma prostático y son altamente eficaces cuando se combinan con agonistas de GnRH a largo plazo.
- c. Los efectos adversos incluyen ginecomastia, elevación de enzimas hepáticas, dolor torácico y trastornos GI. Estos agentes son altamente teratógenos.

2. *Finasterida*

- a. La finasterida inhibe a la 5α reductasa de tipo II, lo que aminora la producción del potente andrógeno, 5α -dihidrotestosterona.
- b. La finasterida se usa para tratar la hipertrofia prostática benigna (HPB) y la calvicie con patrón masculino.
- c. La finasterida aminora el volumen de la próstata y aumenta el flujo urinario.

3. *Dutasterida*

- a. La dutasterida inhibe a ambos tipos, I y II, de la 5α -reductasa, y es más potente que la finasterida. Pueden disminuir las cifras de dihidrotaquisterol sérico (DHT) por más de 90% en 2 semanas.
- b. La dutasterida se usa para tratar la HPB y la calvicie.

4. *Ketoconazol*

- a. El ketoconazol es un agente antimicótico que bloquea múltiples pasos de la esteroidogénesis dependientes de P-450, incluido el de la desmolasa.
- b. El ketoconazol se puede usar para tratar la pubertad precoz y se utiliza para tratar el hirsutismo, por ejemplo en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

5. *Espironolactona*

- a. La espironolactona antagoniza la unión de andrógenos y aldosterona con sus receptores respectivos; también aminora la actividad de la enzima esteroidogénica, 17-hidroxilasa.
- b. La espironolactona se usa como diurético ahorrador de potasio (ver Capítulo 3) y para tratar el hirsutismo en las mujeres (por lo general, en combinación con estrógenos).

VI. CORTEZA SUPRARRENAL

A. Corticoesteroides

1. *Esteroides adrenocorticales naturales*

- a. Los glucocorticoides se sintetizan bajo el control de la ACTH (figura 10-6). El cortisol (**hidrocortisona**) es el **glucocorticoide natural predominante en los seres humanos**. Sus grupos 3-ceto y 11-hidroxilo son importantes para la actividad biológica.
- b. **El principal mineralocorticoide de la corteza suprarrenal la aldosterona**. La 11-desoxicorticosterona, un precursor de la aldosterona, tiene actividad tanto mineralocorticoide como glucocorticoide.
- c. Las suprarrenales también sintetizan diversos andrógenos, de manera predominante dehidroepiandosterona y androstendiona.

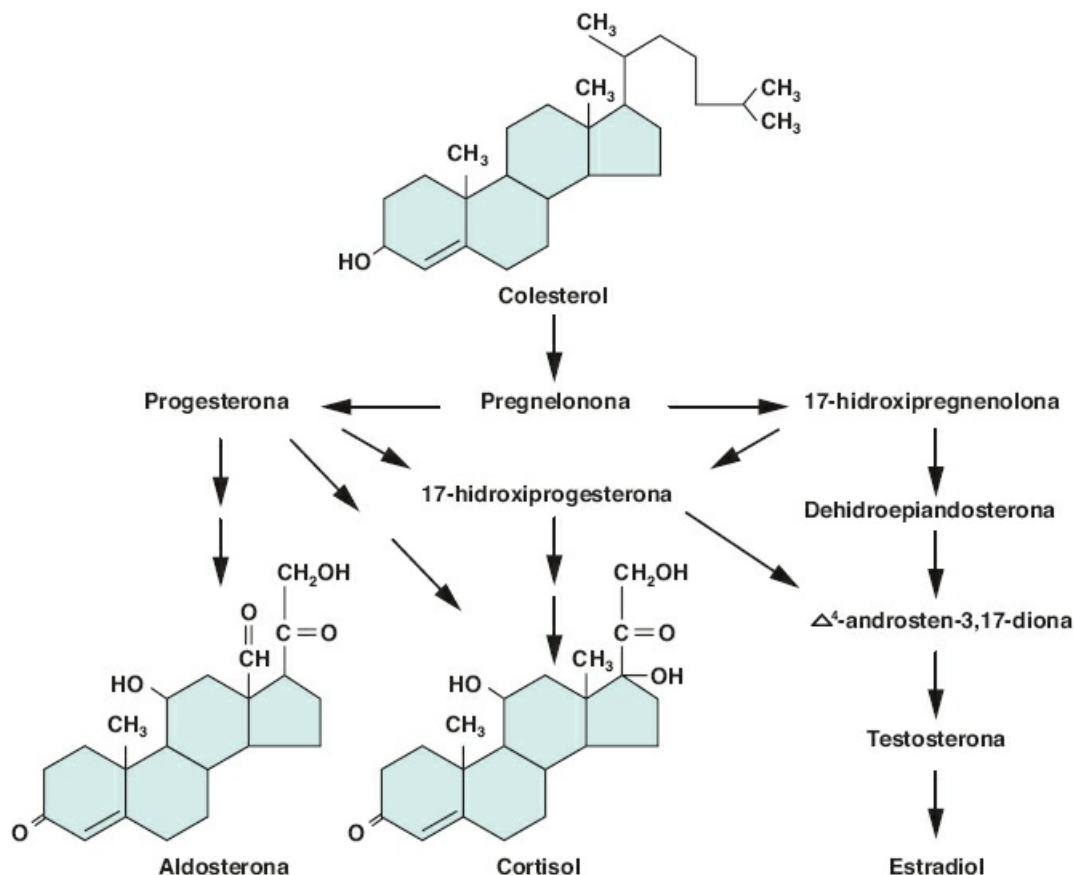


FIGURA 10-6. Biosíntesis de los esteroides suprarrenales.

2. Esteroides adrenocorticales sintéticos

- Se ha sintetizado una amplia variedad de compuestos esteroides con diversos grados de propiedades mineralocorticoideas o glucocorticoideas. Los más importantes se listan en la tabla 10-2.
- El acetato de cortisona y la prednisona son 11-cetosteroides que se convierten en el hígado a grupos 11-hidroxilo para obtener cortisol y prednisolona, de manera respectiva.
- Un enlace doble C_1-C_2 , como en la prednisolona y la prednisona, aumenta la actividad glucocorticoidea, sin incrementar la mineralocorticoidea.
- La adición de un grupo fluoruro 9α (p. ej., dexametasona o fludrocortisona) aumenta su actividad.
- La metilación o hidroxilación en la posición 16α elimina la actividad mineralocorticoidea, con poco efecto sobre la potencia glucocorticoidea.

3. Mecanismo de acción. Los efectos de los mineralocorticoideas y glucocorticoideas son mediados por dos **receptores intracelulares específicos separados**, el **RM** (receptor de mineralocorticoideas) y el **RG** (receptor de glucocorticoideas), respectivamente. Los esteroides naturales y sintéticos ingresan rápidamente a las células diana e interactúan con estos receptores intracelulares. Los complejos resultantes regulan la velocidad de transcripción de genes específicos y llevan a aumento o disminución en la concentración de proteínas específicas.

4. Propiedades farmacológicas

- Unión al plasma
 - Ochenta por ciento del cortisol circulante se encuentra unido a la globulina unidora de corticoesteroides (CBG); 10% está unido a la albúmina plasmática.
 - Algunos de los potentes glucocorticoideas sintéticos, como la dexametasona, no se unen a la CBG, lo que deja a todo el fármaco absorbido en estado libre.
- Ambos, los esteroides naturales y sintéticos se excretan por el riñón después de su reducción y la formación de glucurónidos o sulfatos.

- c. Todos los esteroides listados en la tabla 10-2 (excepto la aldosterona) pueden administrarse por vía oral. Una variedad de glucocorticoides, que incluye cortisol, prednisolona y dexametasona, se puede inyectar IM o SC. Se dispone de diversos preparados de glucocorticoides para administración ótica, rectal o tópica. Como se analizó en el Capítulo 9, los glucocorticoides administrados como inhalantes se utilizan para tratar el asma.

t a b l a 10-2 Propiedades de los esteroides adrenocorticales				
Agente	Dosis equivalente (mg)	Potencia metabólica	Potencia antiinflamatoria	Potencia de retención de sodio
Glucocorticoides orales				
Cortisol	20	20	1	1
Cortisona	25	20	1	1
Prednisona	5	5	4	0.5
Prednisolona	5	5	4	0.5
Dexametasona	0.75	1	30	0.05
Betametasona	0.6	1.0–1.5	25–40	0.05
Triamcinolona	4	4	5	0.1
Aldosterona		0.3		3000
Fludrocortisona	0.01	0.1		125–250
Glucocorticoides tópicos				
Betametasona	Potencia máxima			
Clobetasol	Potencia máxima			
Halobetasol	Potencia máxima			
Amcinonida	Potencia alta			
Fluocinonida	Potencia alta			
Triamcinolona	Potencia alta			
Beclometasona	Potencia intermedia			
Fluticasona	Potencia intermedia			
Hidrocortisona	Potencia intermedia			
Dexametasona	Potencia baja			
Desonida	Potencia baja			

- d. Los agentes con la semivida más prolongada tienden a ser los más potentes.
- (1) Los agentes de acción breve, como el cortisol, tienen actividad durante 8 a 12 horas.
 - (2) Los agentes de acción intermedia, como la prednisolona, son activos durante 12 a 36 horas.
 - (3) Los agentes de acción prolongada, como la dexametasona, son activos durante 39 a 54 horas.
- e. La administración de fármacos pretende seguir el patrón del ritmo circadiano: se administra una dosis doble por la mañana y una sola por la tarde.
- f. El tratamiento en días alternos alivia las manifestaciones clínicas del estado patológico, en tanto causa una supresión menos grave del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En este esquema terapéutico se administran grandes dosis de glucocorticoides de acción corta o intermedia cada tercer día.
- g. Los pacientes a quienes se retira el tratamiento de glucocorticoides a largo plazo **deben disminuirlo de forma gradual durante varios días**, con uso de dosis progresivamente menores, para permitir la recuperación de la capacidad de respuesta suprarrenal.

5. Glucocorticoides

- a. Acciones. Los glucocorticoides modifican virtualmente a todos los tejidos. Sus acciones terapéuticas y adversas son extensiones de sus efectos fisiológicos.
- (1) Efectos fisiológicos
 - (a) Los efectos fisiológicos de los glucocorticoides son mediados por una desintegración de proteínas, que lleva a un **equilibrio nitrogenado negativo**.
 - (b) Los glucocorticoides **aumentan la cifra de glucosa sanguínea por estimulación de la gluconeogénesis**.
 - (c) Estos agentes **aumentan la síntesis** de varias **enzimas clave** involucradas en el metabolismo de la glucosa y los aminoácidos.

- (d) Los glucocorticoides **aumentan la formación de los ácidos grasos plasmáticos y cuerpos cetónicos** por mayor lipólisis y la disminución de la captación de glucosa hacia las células grasas y su redistribución hacia el tejido graso.
- (e) Estos agentes **aumentan la caliuresis** a través de un incremento del riesgo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular; el mayor metabolismo proteínico causa liberación del potasio intracelular.
- (f) Los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de Ca^{2+} e inhiben a los osteoblastos.
- (g) Los glucocorticoides promueven la retención de Na^+ y agua.
- (2) Efectos antiinflamatorios. Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides se producen por inhibición de todos los signos clásicos de la inflamación (eritema, edema, dolor y aumento de la temperatura). Sus efectos específicos incluyen:
 - (a) Inhibición de la respuesta antigénica de macrófagos y leucocitos.
 - (b) Inhibición de la permeabilidad vascular por decremento de la secreción de histamina y de la acción de las cininas.
 - (c) Inhibición de la producción de ácido araquidónico y prostaglandinas por inhabilitación de la fosfolipasa A2 (mediada por la anexina 1) y las ciclooxigenasas.
 - (d) Inhibición de la producción de citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, factor α de necrosis tumoral y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos.
- (3) Efectos inmunitarios.
 - (a) Los glucocorticoides disminuyen los linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos circulantes.
 - (b) Los glucocorticoides aumentan los neutrófilos circulantes.
 - (c) El tratamiento a largo plazo causa involución y atrofia de todos los tejidos linfoides.
- (4) Otros efectos
 - (a) Inhibición de la ACTH plasmática y posible atrofia suprarrenal.
 - (b) Inhibición de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.
 - (c) Estimulación de la secreción de ácido y pepsina por el estómago.
 - (d) Alteración de la respuesta de SNC, con influencia en los patrones de sueño y el humor.
 - (e) Mayor transmisión neuromuscular.
 - (f) Inducción de la producción de surfactante en el pulmón fetal de término.
- b. Usos terapéuticos
 - (1) Los glucocorticoides se usan como tratamiento de restitución en la insuficiencia primaria o secundaria (enfermedad de Addison); este tratamiento suele requerir el uso de un mineralocorticoide y un glucocorticoide.
 - (2) **Inflamación e inmunosupresión**
 - (a) Los glucocorticoides se usan para tratar los siguientes trastornos: artritis reumatoide, bursitis, lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunitarias; asma; síndrome nefrótico, colitis ulcerativa e inflamación ocular.
 - (b) Estos agentes también se usan en las reacciones de hipersensibilidad y alergia.
 - (c) Los glucocorticoides pueden disminuir el rechazo de órganos o injertos.
 - (3) Sarcoidosis.
 - (4) Trastornos dermatológicos.
 - (5) Nefrosis idiopática en los niños.
 - (6) Trastornos neuromusculares, como la parálisis de Bell.
 - (7) Choque.
 - (8) Hiperplasia adrenocortical.
 - (9) Estimulación de la producción de surfactante y aceleración de la maduración pulmonar en el feto pretérmino.
 - (10) Enfermedades neoplásicas, incluidas las leucemias de adultos e infantiles.
 - (11) Diagnóstico del síndrome de Cushing (**prueba de supresión por dexametasona**).

- (a) En esta prueba se determina la supresión del cortisol plasmático después de administrar dexametasona, que normalmente se une al RG en la hipófisis e inhibe la producción de ACTH. El fracaso de la supresión del cortisol puede indicar un síndrome de Cushing primario o la producción ectópica de ACTH.
- c. Efectos adversos y contraindicaciones.
 - (1) La mayor parte de los efectos adversos de los glucocorticoides corresponde a acciones fisiológicas exageradas que llevan a un estado de enfermedad de Cushing iatrógena.
 - (2) Ciertos glucocorticoides tienen actividad mineralocorticoide, que potencialmente causa retención de sodio, pérdida de potasio y, en un momento dado, alcalosis hipopotasémica e hipoclorémica.
 - (3) Los efectos adversos de los glucocorticoides incluyen los siguientes:
 - (a) Supresión suprarrenal.
 - (b) Hiperglucemia y otros trastornos metabólicos, que incluyen la diabetes mellitus inducida por esteroides y el aumento de peso.
 - (c) Osteoporosis.
 - (d) Úlcera péptica.
 - (e) Cataratas y aumento de la presión intraocular que lleva al glaucoma de ángulo abierto.
 - (f) Edema.
 - (g) Hipertensión.
 - (h) Aumento de la susceptibilidad a las infecciones y mala cicatrización de las heridas.
 - (i) Debilidad muscular y pérdida de tejidos.

6. Mineralocorticoides

a. Acciones

- (1) Los **mineralocorticoides** actúan principalmente en el riñón, regulan el equilibrio de sales y agua y aumentan la retención de sodio y la pérdida de potasio.
- (2) La fludrocortisona es el agente ideal para la restitución de mineralocorticoides a largo plazo.
- (3) Los efectos adversos incluyen retención de sodio e hipopotasemia, edema e hipertensión.

b. Usos terapéuticos. Los mineralocorticoides se usan en el tratamiento de restitución en el hiposuprarrenalismo para mantener el equilibrio de electrolitos y líquidos.

B. Antagonistas adrenocorticales

1. Mitotane (*o,p'*-DDD)

- a. El mitotane causa atrofia selectiva de las zonas fascicular y reticular de las suprarrenales y puede disminuir la concentración plasmática de cortisol en el síndrome de Cushing secundario al carcinoma suprarrenal.
- b. El uso de mitotane se limita a los carcinomas suprarrenales cuando no son factibles otros tratamientos.
- c. Los efectos adversos graves del mitotane son frecuentes y pueden incluir malestar GI, confusión mental, letargo y toxicidad dermatológica.

2. Aminoglutetimida

- a. La aminoglutetimida bloquea la conversión del colesterol a pregnenolona y aminora la producción suprarrenal de aldosterona, cortisol y andrógenos. La disminución del cortisol plasmático desencadena un incremento compensatorio de la ACTH que antagoniza el efecto de la aminoglutetimida. Se puede evitar la secreción de ACTH por coadministración de un glucocorticoide, como el cortisol.
- b. La aminoglutetimida es útil para tratar el hiperadrenalismo (hyperadrenalisim) debido al carcinoma suprarrenal o la hiperplasia suprarrenal congénita.
- c. Los efectos adversos de la aminoglutetimida incluyen somnolencia, exantema y náusea.

3. Metirapona

- a. La metirapona bloquea la actividad de la 11-hidroxilasa, disminuyendo así la producción de cortisol.
- b. La metirapona se usa en el diagnóstico para valorar la función suprarrenal e hipofisaria.

4. Ketoconazol

- a. El ketoconazol es un agente antimicótico que en dosis alta es un potente inhibidor de varias de las enzimas del sistema del citocromo P-450 involucradas en la esteroidogénesis en las glándulas suprarrenales y las gónadas.
- b. El ketoconazol es útil para tratar el hirsutismo y el síndrome de Cushing.

VII. TIROIDES

A. Agonistas del receptor de hormonas tiroideas

1. Síntesis de las hormonas tiroideas naturales

- a. Las hormonas tiroideas naturales se forman por yodación de porciones de tirosina en la glucoproteína, tiroglobulina. Una molécula de tirosina puede yodarse en una (monoyodotirosina, MIT) o dos (diyodotirosina, DIT) posiciones. Dos tirosinas yodadas se acoplan entonces para constituir la triyodotironina (T_3 ; formada por una molécula de cada una, DIT y MIT) o la tiroxina (T_4 ; formada por dos moléculas de DIT). La síntesis de T_4 rebasa por cinco veces la de T_3 . Ochenta por ciento de la T_3 circulante se deriva de la desyodación de T_4 .
- b. La biosíntesis es estimulada por la TSH, que actúa por un receptor acoplado a la proteína G asociada con la membrana, que aumenta el AMPc en las células foliculares.
- c. El I^- es un potente inhibidor de la secreción de hormonas tiroideas.

2. Preparados de hormonas tiroideas

- a. Los preparados de hormonas tiroideas incluyen los siguientes:
 - (1) **Levotiroxina** sódica, una sal de sodio sintética de T_4 que mantiene concentraciones normales de T_4 y T_3 .
 - (2) **Liotironina** sódica; una sal sódica sintética de T_3 .
 - (3) **Liotrix**, una mezcla 4:1 de los preparados antes mencionados, T_4 y T_3 .
 - (4) **Tiroides USP**, que se prepara a partir de glándulas tiroideas animales desgrasadas y secas, y contiene una mezcla de T_4 , T_3 , MIT y DIT.
- b. La potencia de los preparados de hormonas tiroideas provenientes de animales puede variar.
- c. Dada la disponibilidad de productos sintéticos, no se recomienda la tiroides USP para el tratamiento inicial.

3. Mecanismo de acción.

Las hormonas tiroideas interactúan con proteínas receptoras nucleares específicas localizadas en las células diana y modifican la velocidad de síntesis de mRNA específicos, lo que lleva mayor producción de proteínas específicas, incluida la ATPasa Na^+/K^+ . La mayor hidrólisis de ATP y el consumo de oxígeno contribuyen a los efectos de las hormonas tiroideas sobre la tasa metabólica basal y la termogénesis. La T_3 constituye el ligando más importante para el receptor de hormonas tiroideas; T_4 se une muy débilmente. Las hormonas tiroideas actúan en todos los tejidos.

4. Propiedades farmacológicas

- a. Más de 99% de la T_4 circulante está unida a las proteínas plasmáticas; sólo 5 a 10% de la T_3 se une a proteínas. La mayor parte de T_3 y T_4 se une a la TBG. La T_4 también se une a la prealbúmina y ambas, T_4 y T_3 , se unen de manera débil a la albúmina.
- b. La T_3 tiene un $t_{1/2}$ (semivida) de cerca de 1 día; T_4 tiene una semivida de casi 5 a 7 días.
- c. La levotiroxina y la liotironina sódicas se pueden administrar por vía oral o IV. Las tasas de absorción oral varían de 30 a 65%. Se prefiere la levotiroxina sódica con respecto a la liotironina porque tiene mejor absorción oral, semivida más prolongada y produce un cociente favorable de T_4 : T_3 .
- d. Metabolismo.
 - (1) T_3 y T_4 se inactivan por desyodación.

- (2) Ocurre conjugación de T_3 y T_4 con ácido glucurónico o sulfato en el hígado, y tales metabolitos se secretan en la bilis.
- (3) Ocurre alguna circulación enterohepática de los metabolitos; de 20 a 40% de T_4 se elimina en las heces.

5. Acciones

- a. Las hormonas tiroideas son indispensables para el **desarrollo físico y mental normal** del feto. El crecimiento lineal de los huesos largos, el crecimiento y la mielinización normal del encéfalo dependen de las hormonas tiroideas. **El hipotiroidismo en los lactantes lleva al cretinismo** (mixedema con retardo físico y mental).
- b. Estos agentes aumentan la tasa metabólica basal y la concentración de azúcar en sangre. También incrementan la síntesis de ácidos grasos y **disminuyen el colesterol plasmático** y las cifras de triglicéridos.
- c. Las hormonas tiroideas **aumentan la frecuencia cardíaca** y la resistencia periférica.
- d. Estos agentes inhiben la secreción de TRH y TSH por el hipotálamo y la hipófisis, en forma respectiva.
- e. Las hormonas tiroideas ejercen **efectos de mantenimiento** sobre el SNC, el sistema reproductor, el sistema GI y la musculatura.

6. Usos terapéuticos

- a. Hipotiroidismo primario, secundario o terciario, cuyas causas son:
 - (1) Enfermedad de Hashimoto.
 - (2) Mixedema.
 - (3) Bocio simple (crecimiento de la glándula tiroidea sin hipertiroidismo).
 - (4) Después de la resección quirúrgica de la glándula tiroides.
- b. Los carcinomas de tiroides dependientes de TSH se pueden tratar con hormonas tiroideas si no son aplicables otros recursos terapéuticos.

7. Efectos adversos

- a. Las hormonas tiroideas producen hipertiroidismo iatrógeno, **nerviosismo, ansiedad y cefalea**.
- b. Estos agentes causan **angina, arritmias o infarto de miocardio** en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.
- c. Las hormonas tiroideas deberían usarse con precaución en adultos mayores.

B. Fármacos antitiroideos

1. Tioamidas

- a. Las tioamidas incluyen a **propiltiouracilo (PTU)** y **metimazol**; el metimazol es casi 10 veces más potente que el PTU.
- b. Las tioamidas interfieren con la **organificación y el acoplamiento del yodo por inhibición de la enzima, peroxidasa**. El PTU inhibe la conversión de T_4 a T_3 .
- c. Se puede usar PTU durante el embarazo; el **metimazol no, porque es teratogénico**.
- d. Las tioamidas siguen activas después de su administración oral; se absorben de 50 a 80%.
- e. Estos agentes tienen una semivida de 1 a 2 horas; se concentran en la glándula tiroides e inhiben la biosíntesis de hormonas tiroideas durante 6 a 24 horas. No afectan a T_3/T_4 ya presentes dentro de la glándula tiroides; el alcance de un estado eutiroideo cuando se inicia el tratamiento puede requerir de 2 a 4 meses.
- f. Las tioamidas se eliminan en la orina como glucurónidos.
- g. Las tioamidas son tratamiento del hipertiroidismo de una diversidad de causas, incluidos la enfermedad de Graves y el bocio tóxico. Las tioamidas también se usan para controlar el hipertiroidismo antes de una intervención quirúrgica tiroidea.
- h. Estos agentes suelen causar exantema, cefalea o náusea; también pueden inducir leucopenia o agranulocitosis.

2. *Inhibidores aniónicos de la función tiroidea*

- a. Los inhibidores aniónicos de la función tiroidea incluyen tiocianato, perclorato y fluoborato.
- b. Estos agentes son aniones monovalentes con un radio de hidratación similar al del yodo.
- c. Los inhibidores aniónicos inhabilitan competitivamente el transporte de yodo por la glándula tiroides.
- d. Estos agentes son limitados por su toxicidad grave (incluida anemia aplásica fatal) en su uso ocasional en el diagnóstico de la función tiroidea.

3. *Yodo*

- a. A concentraciones intracelulares altas, el yodo inhibe varios pasos de la biosíntesis de hormonas tiroideas, incluidos su transporte y organificación (efecto de Wolff-Chaikoff).
- b. El yodo inhibe la secreción de hormonas tiroideas.
- c. El yodo suele combinarse con una tioamida; rara vez se usa como tratamiento único.
- d. Este agente se usa antes de las operaciones tiroideas, pues da firmeza a los tejidos y disminuye la vascularidad de la glándula, así como en el tratamiento de la esporotricosis.
- e. Es posible que el yodo cause angiodema, exantema, un sabor metálico cuando se administra, y reacciones de hipersensibilidad.

4. *Yodo radioactivo, ^{131}I*

- a. El yodo radiactivo, ^{131}I , emite partículas β y rayos x, y tiene una semivida de radiactividad de casi 8 días. Se transporta y concentra en la tiroides en forma parecida al isótopo no radiactivo. Las emisiones de alta energía del yodo radiactivo son tóxicas para las células foliculares.
- b. El yodo radiactivo, ^{131}I , se usa para tratar el hipertiroidismo mediante la destrucción no quirúrgica de la glándula tiroides o disminución de su actividad aumentada, sin dañar al tejido circundante.
- c. Este agente es útil (a dosis bajas) para el diagnóstico de hipertiroidismo, hipotiroidismo y bocio; se puede utilizar para valorar la capacidad de respuesta de la glándula tiroides.
- d. La sobredosis de este agente, por lo general, causa hipotiroidismo.

VIII. PÁNCREAS Y HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

A. *Insulina*

1. *Estructura y síntesis*

- a. La insulina es una hormona polipeptídica producida por las **células β pancreáticas**. Consta de dos cadenas, A y B, unidas por dos puentes disulfuro.
- b. La insulina humana contiene 51 aminoácidos. La insulina bovina difiere de la humana en tres aminoácidos; la porcina en sólo 1.
- c. La insulina se almacena como un complejo con Zn^{2+} ; dos moléculas de zinc se combinan con 6 moléculas de insulina.
- d. La síntesis y secreción de la insulina son reguladas por lo siguiente:
 - (1) El estímulo más importante es la glucosa. Los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos también estimulan su secreción.
 - (2) Los islotes de Langerhans contienen varios tipos de células además de las β , que sintetizan y secretan agentes humorales peptídicos (incluidos glucagón y somatostatina) que pueden regular la secreción de insulina.
 - (3) **Las vías adrenérgicas α inhiben la secreción de insulina**; este es el mecanismo inhibitorio predominante.
- e. **La estimulación adrenérgica β aumenta la secreción de insulina.**
- f. El Ca^{2+} intracelular elevado actúa como secretagogo de insulina.

2. *Mecanismo de acción*

- a. La insulina se une a receptores específicos de alta afinidad con actividad de tirosina cinasa localizados

en la membrana plasmática. Porciones específicas de tirosina del receptor de insulina se fosforilan (autofosforilación); otras sustancias con fosforilación incluyen IRS-1-4 (sustratos 1 a 4 del receptor de insulina). El aumento del transporte de glucosa en el músculo y tejido adiposo es mediado por el reclutamiento de las moléculas de transporte por hexosas (GLUT-1 y GLUT-4) al interior de la membrana plasmática.

- b. La insulina altera el estado de fosforilación de enzimas metabólicas clave, lo que lleva a su activación o inactivación.
- c. La insulina induce la transcripción de varios genes involucrados en el incremento del catabolismo de la glucosa e inhibe en forma específica la transcripción de otros genes involucrados en la gluconeogénesis.

3. **Acciones. La insulina promueve la captación sistémica del K^+ celular.**

- a. Hígado
 - (1) Inhibe la producción de glucosa y aumenta la glucólisis.
 - (2) Inhibe la glucogenólisis y estimula la síntesis de glucógeno.
 - (3) Aumenta la síntesis de triglicéridos.
 - (4) Aumenta la síntesis de proteínas.
- b. Músculos
 - (1) Aumenta el transporte de glucosa y la glucólisis.
 - (2) Aumenta el depósito de glucógeno.
 - (3) Aumenta la síntesis de proteínas.
- c. Tejido adiposo
 - (1) Aumenta el transporte de glucosa.
 - (2) Aumenta la lipogénesis y la lipasa de lipoproteínas.
 - (3) Disminuye la lipólisis intracelular.

4. **Propiedades farmacológicas**

- a. La insulina tiene una semivida de 5 a 10 minutos.
- b. La insulina se degrada por acción de la transhidrogenasa hepática de glutatión–insulina, que reduce los enlaces disulfuro entre las cadenas A y B, con producción de dos péptidos biológicamente inactivos.

5. **Preparados de insulina** (tabla 10-3)

- a. Históricamente los preparados de insulina se derivaron de páncreas bovinos y porcinos. La insulina bovina se retiró del mercado de EUA por preocupación en cuanto a la enfermedad de las “vacas locas”; la preparación de insulina porcina se interrumpió en el año 2005. Se prepara insulina humana por técnicas de DNA recombinante para la producción del péptido por bacterias.
- b. Los preparados de insulina a menudo se mezclan para controlar las cifras de glucemia; una sola inyección matutina de una forma lenta o ultralenta suele complementarse con inyecciones preprandiales de un producto de acción rápida. Los esquemas de dosificación deben individualizarse.
 - (1) De acción rápida. **Las insulinas glulisina, aspártica y lispro**, son hormonas humanas que se han modificado en 1 a 2 aminoácidos de la cadena B para aumentar su solubilidad. Estas insulinas se disocian en monómeros casi instantáneamente después de su inyección SC. Proveen mejor control posprandial de la glucemia que la insulina simple.
 - (2) De acción corta. La **insulina simple** se prepara como proteína recombinante humana.
 - (3) De acción intermedia. La insulina **isofane (o Protamina Neutra Hagedorn)** se prepara por precipitación de complejos de insulina zinc y protamina, una mezcla de péptidos básicos, que permite la absorción y amplía la duración de acción.
 - (4) De acción prolongada.
 - (a) La **insulina ultralenta** tiene un tamaño de partícula mayor que los productos de acción lenta.
 - (b) La **insulina glargina** tiene un solo aminoácido en la cadena A y dos adicionales en la cadena B, que difieren de la insulina regular, lo que causa que forme un precipitado estable de

disolución lenta posterior a su inyección.

- (c) La **insulina detemir** tiene un ácido graso de 14-carbonos (mirístico) agregado a la cadena A y le fue retirado un aminoácido de la cadena B, lo que también causa que forme un precipitado estable de disolución lenta.

6. **Usos terapéuticos.** La insulina se utiliza para tratar todas las manifestaciones de la hiperglucemia en **ambos tipos de diabetes mellitus I, (insulinodependiente) y II (no insulinodependiente).** Casi todos los pacientes con diabetes de tipo II se tratan con cambios alimentarios y agentes hipoglucemiantes orales. En casos graves de diabetes de tipo II donde esos tratamientos son inadecuados para controlar la glucemia, es posible que se requiera insulina.

t a b l a		10-3	Propiedades farmacológicas de los agentes usados para el tratamiento a largo plazo de la hiperglucemia	
Agente	Vía de administración	Inicio de acción	Duración de acción	
Insulinas				
De acción rápida				
Insulina glulisina	SC	20 min	1–2 h	
Insulina aspártica	SC	15 min	3–5 h	
Insulina lispro	SC	15 min	3–5 h	
De acción corta				
Insulina simple	SC, IM, IV	15 min	2–5 h	
De acción intermedia				
Insulina isofane	SC	2 h	24 h	
De acción lenta				
Insulina glargina	SC	1.5 h	24 h	
Insulina detemir	SC	1.5 h	12–20 h	
Insulina ultralenta	SC	4 h	36 h	
Sulfonilureas				
Tolbutamida	Oral	20 min	6–10 h	
Acetohexamida	Oral	20 min	12–20 h	
Tolazamida	Oral	20 min	10–14 h	
Glipicida	Oral	30 min	16–24 h	
Gliburida	Oral	1–2 h	24 h	
Glimepirida	Oral	1–2 h	24 h	
Clorpropamida	Oral	1–2 h	> 24 h	
Biguanidas				
Metformina	Oral	aprox. 2 h	6 h	
Meglitinidas				
Repaglinida	Oral	20 min	1 h	
Nateglinida	Oral	30 min	1–2 h	
Inhibidores de la glucosidasa α				
Acarbosa	Oral	30 min	2 h	
Miglitol	Oral			
Tiazolidinedionas				
Pioglitazona	Oral	3 h	12 h	
Rosaglitazona	Oral	3 h	12–18 h	
Incretinas				
Exenatida	SC	1 h	2–3 h	
Inhibidor de DPP-IV				
Sitagliptina	Oral	2 h	12 h	
Análogo de amilina				
Pramlintida	SC	30 min	3 h	

7. Efectos adversos

- Es factible que ocurra hipoglucemia por sobredosis de insulina, ingestión calórica insuficiente, ejercicio extenuante o cuando se combina con etanol. Las secuelas incluyen taquicardia, sudoración y acciones simpáticas y parasimpáticas que pueden avanzar hasta el coma.
- Hipopotasiemia.

- c. Reacción anafilactoide.
- d. Lipodistrofia o hipertrofia de grasa SC en el sitio de inyección.
- e. Aumento de peso.

B. Agentes hipoglucemiantes orales

1. Sulfonilureas

a. Estructura

- (1) Los compuestos de **primera generación** incluyen **tolbutamida**, **acetohexamida**, **tolazamida**, y **clorpropamida**.
- (2) Los compuestos de segunda generación incluyen gliburida y glipicida; son hasta 200 veces más potentes que los agentes de primera generación.
- (3) Los compuestos de tercera generación, **como la glimepirida**, pueden usarse junto con la insulina. Estos compuestos pueden interactuar con diferentes proteínas celulares, en contraposición con otras sulfonilureas.
- (4) Todas las sulfonilureas se absorben bien después de su administración oral y se unen a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

b. Mecanismo de acción

- (1) Las sulfonilureas causan un aumento de la cantidad de insulina secretada por las células β en respuesta a una carga de glucosa. Las sulfonilureas bloquean los canales de K^+ en las células β y llevan a la despolarización, el aumento de ingreso de Ca^{2+} a través de canales del calcio dependientes del voltaje y aumentan la secreción de insulina.
- (2) Estos agentes aumentan la sensibilidad a la insulina, tal vez por el incremento del número de sus receptores. Sin embargo, las sulfonilureas no disminuyen los requerimientos de insulina en los pacientes con diabetes de tipo I.
- (3) Las sulfonilureas disminuyen el glucagón sérico, que se opone a la acción de la insulina.

c. Propiedades farmacológicas (ver tabla 10-3). Es frecuente el fracaso farmacológico de los agentes antidiabéticos orales, que al inicio afecta de 15 a 30% de los pacientes y, después de 6 a 7 años de tratamiento, hasta 90%.

(1) Agentes de acción breve

- (a) Las sulfonilureas de acción breve incluyen a la **tolbutamida**.
- (b) Las sulfonilureas de acción breve se absorben muy rápido; su absorción no se modifica si se toman con alimentos.
- (c) Como con las sulfonilureas, la **hipoglucemia** es un efecto adverso potencialmente peligroso de estos agentes de acción breve. Otros efectos adversos incluyen trastornos dermatológicos y GI, como náusea y pirosis.

(2) Agentes de acción intermedia

(a) Acetohexamida

- (i) La acetohexamida se absorbe con rapidez.
- (ii) La acetohexamida se degrada hasta hidroxexamida, que es biológicamente activa con una $t_{1/2}$ de 6 horas.
- (iii) La acetohexamida tiene propiedades uricosúricas, lo que la hace de utilidad para los pacientes con diabetes y gota.

(b) Tolazamida

- (i) La tolazamida es de absorción lenta.
- (ii) La tolazamida es casi cinco veces más potente que la tolbutamida, si se considera en miligramos.
- (iii) La tolazamida ejerce **un efecto diurético leve**.

(c) Glipicida

- (i) La glipicida se absorbe rápidamente, pero el proceso se puede retrasar por la presencia de alimentos.

(ii) La glipicida se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

(d) **Gliburida**

(i) Se absorbe rápido.

(ii) La gliburida inhibe la producción hepática de glucosa.

(iii) Ejerce un **leve efecto diurético**.

(3) **Agentes de acción prolongada**

(a) Las sulfonilureas de acción prolongada incluyen a **clorpropamida** y **glimepirida**.

(b) Las sulfonilureas de acción prolongada se absorben con rapidez.

(c) Estos agentes son reabsorbidos de manera extensa en el riñón; su reabsorción se hace más lenta bajo condiciones de pH básico.

(d) Las sulfonilureas de acción prolongada pueden causar efectos adversos más frecuentes que otras. La retención hídrica es frecuente y el consumo de alcohol produce una reacción de tipo **disulfiram** en algunos pacientes.

(e) Estos agentes están contraindicados en los pacientes de edad avanzada, en quienes parece exacerbarse la toxicidad.

d. **Usos terapéuticos**

(1) Las sulfonilureas son muy útiles para tratar la diabetes mellitus de tipo II, pero **no son eficaces para la diabetes tipo I**.

(2) No deben usarse sulfonilureas en los pacientes con enfermedad renal o hepática.

2. **Los hipoglucemiantes de tipo biguanida** incluyen a la **metformina**.

a. La metformina aminora la producción hepática de glucosa y su absorción intestinal; no modifica la secreción de insulina. Se cree que estos efectos se deben a un aumento de la actividad de AMP cinasa, un regulador intracelular clave de la homeostasia energética.

b. La metformina aumenta la sensibilidad periférica a la insulina.

c. Puede usarse sola o en combinación con sulfonilureas y tiazolidinedionas.

d. Se ha visto que la metformina es útil para el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos; aminora la cifra sérica de andrógenos y restablece el ciclo menstrual normal y la ovulación.

e. **La metformina rara vez causa hipoglucemia o aumento de peso.**

f. Los efectos adversos de la metformina incluyen a la **acidosis láctica**.

3. **Meglitinidas: repaglinida y nateglinida**

a. Estos agentes son secretagogos orales de insulina que **actúan bloqueando los canales de K⁺ dependientes de ATP, lo que lleva a mayor** secreción de insulina por las células β pancreáticas.

b. La nateglinida tiene un inicio de acción más rápido y es más específica para los canales de K⁺ pancreáticos que la repaglinida.

c. Estos fármacos se degradan en el hígado y no deberían usarse en los pacientes con insuficiencia hepática.

d. El principal efecto adverso de estos fármacos es la **hipoglucemia**.

4. **Los inhibidores de la glucosidasa α** incluyen a **acarbosea** y **miglitol**.

a. Acarbosea y miglitol son oligosacáridos o sus derivados.

b. Actúan como **inhibidores competitivos reversibles de la amilasa α pancreática y la glucosidasa α intestinal**; operan en la luz intestinal.

c. La inhibición de la glucosidasa α prolonga la digestión de los carbohidratos y aminora las cifras séricas plasmáticas máximas de glucosa.

d. El miglitol es un inhibidor más potente de la sacarasa y maltasa que la acarbosea. A diferencia de la acarbosea, el miglitol no inhibe a la amilasa α pancreática, pero sí a la isomaltasa.

e. Estos fármacos suelen combinarse con una sulfonilurea u otro agente hipoglucemiante oral.

f. Los inhibidores de la glucosidasa α rara vez causan hipoglucemia.

5. **Las tiazolidinedionas** incluyen a **pioglitazona** y **rosiglitazona**.

a. Las tiazolidinedionas constituyen una nueva clase de agentes hipoglucemiantes orales que actúan por

incremento de la **sensibilidad tisular a la insulina**.

- b. Estos fármacos se unen a un receptor intracelular específico (PPAR- γ), miembro de la familia de receptores nucleares. La rosiglitazona tiene una afinidad casi 10 veces mayor por PPAR- γ que la pioglitazona.
- c. Las tiazolidinedionas actúan predominantemente en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo.
 - (1) En el hígado, las tiazolidinedionas **disminuyen la secreción de glucosa y la** concentración de insulina.
 - (2) En el músculo, las tiazolidinedionas, **aumentan la captación de glucosa**.
 - (3) En el tejido adiposo **aumentan la captación de glucosa y disminuyen la secreción de ácidos grasos** y pueden aumentar la secreción de hormonas, como adiponectina y resistina.
- d. Las acciones de estos fármacos requieren la presencia de insulina.
- e. Las tiazolidinedionas disminuyen la glucosa plasmática y los triglicéridos.
- f. No causan hipoglucemia.
- g. Las tiazolidinedionas se asocian con la exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva o la causan.

6. *Miméticos de incretina*

- a. Las incretinas humanas endógenas como el **péptido 1 similar a glucagón (GLP-1)**, se secretan en el intestino y aumentan la secreción de insulina.
- b. La **exenatida** es un análogo de GLP-1 sintético de 39 aminoácidos; la **liraglutida** es de acción más prolongada y más resistente al metabolismo. También quitan el apetito.
- c. Las incretinas disminuyen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, disminuyen la ingestión de alimentos y promueven la proliferación de las células β .
- d. La inyección SC de incretinas puede mejorar el control de glucemia en los pacientes con diabetes tipo II que no han alcanzado el control adecuado de la glucemia con metformina, una sulfonilurea, o una combinación de metformina y una sulfonilurea.
- e. Se ha presentado pancreatitis como suceso adverso grave.

7. *Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-IV)*

- a. **Sitagliptina, saxagliptina y linagliptina** son miembros de una clase de agentes contra la diabetes que actúan por **inhibición de la dipeptidilpeptidasa 4**, una proteasa de serina.
- b. La dipeptidilpeptidasa 4 se encarga de la proteólisis de las incretinas, incluida la GLP-1 y el péptido trópico de insulina dependiente de glucosa.
- c. Los **inhibidores de DPP-IV** también mejoran la función de las células β .
- d. En monoterapia o en combinación con metformina, los inhibidores de DPP-IV disminuyen la concentración de glucosa plasmática en ayuno y posprandial y la HbA1c en plasma.
- e. Se administran por vía oral; sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea y náusea.

8. *Análogos de amilina. La pramlintida* es un análogo sintético de amilina. La amilina es un polipéptido que se almacena y secreta por las células β del páncreas y actúa en concordancia con la insulina para aminorar la glucemia.

- a. La pramlintida actúa por enlentecimiento del vaciamiento gástrico, disminución de la secreción de glucagón y del apetito.
- b. Se administra por vía SC, por lo general junto con la insulina. Sus efectos secundarios frecuentes son hipoglucemia y náusea.

C. *Agentes que aumentan la glucosa sanguínea (hiperglucemiantes)*

1. *Glucagón*

- a. Estructura y síntesis
 - (1) El glucagón es un polipéptido uncatenario de 29 aminoácidos **producido por las células a del páncreas**.
 - (2) El glucagón comparte homología estructural con la secretina, el VIP y el péptido inhibitorio

gástrico.

- (3) La secreción de glucagón es inhibida por la glucosa plasmática, insulina y somatostatina elevadas en plasma.
- (4) La secreción de glucagón es estimulada por aminoácidos, actividad simpática y secreción simpática.

b. Acciones y propiedades farmacológicas

- (1) Los receptores unidos a la membrana tienen mayor abundancia en el hígado; su respuesta está acoplada con un aumento del AMPc.
- (2) **El glucagón estimula el uso de las reservas de glucógeno y la gluconeogénesis**; en general, sus acciones se oponen a las de la insulina.
- (3) Las dosis grandes producen relajación notoria del músculo liso.
- (4) El glucagón se degrada de manera amplia en el hígado y el riñón y también está sujeto a hidrólisis en el plasma. La semivida plasmática del glucagón es de 3 a 5 minutos.

c. Usos terapéuticos

- (1) El glucagón rescata de las crisis de hipoglucemia. Aumenta con rapidez la glucemia ante la hipoglucemia inducida por la insulina si las reservas de glucógeno hepáticas son adecuadas.
- (2) Provee relajación intestinal antes de los estudios radiológicos.
- (3) El glucagón causa estimulación de la secreción de insulina por las células β ; se usa para valorar las reservas pancreáticas.

d. Efectos adversos. Los efectos adversos del glucagón son mínimos; hay una baja incidencia de náusea y vómito.

2. **Diazóxido**

- a. Es una tiacida no diurética que aumenta con rapidez la glucemia por **inhibición directa de la secreción de insulina**.
- b. El diazóxido es útil en casos de insulinoma o hipoglucemia sensible a la leucina.
- c. Puede causar retención de sodio, irritación GI y cambios en los leucocitos circulantes.

IX. SISTEMA HOMEOSTÁTICO DEL CALCIO

A. El calcio es el principal catión divalente extracelular, presente sobre todo (40 a 50%) como Ca^{2+} ionizado libre (la fracción biológicamente activa). Casi 40% del Ca^{2+} sérico está unido a proteínas plasmáticas, en especial la albúmina, con el 10% restante que forma complejos con aniones tales como el citrato.

B. Fármacos que afectan la homeostasis del Ca^{2+}

1. **Hormona paratiroidea (PTH)**

a. Estructura

- (1) La PTH es un péptido de 84 aminoácidos secretado por las glándulas paratiroides en respuesta a una cifra baja de Ca^{2+} sérico ionizado.
- (2) Agentes como los agonistas de receptores β adrenérgicos, que aumentan el AMPc en las glándulas paratiroides, causan aumento de la secreción de PTH.

b. Acciones y propiedades farmacológicas.

- (1) La actividad en el riñón y el hueso es mediada por receptores específicos de PTH, que a su vez se acoplan con un aumento en el AMPc. Se encuentran cantidades significativas de AMPc en la orina después de la estimulación con PTH.
- (2) En el hueso, la PTH puede aumentar tanto la velocidad de formación ósea como su resorción, por mediación de citocinas, como el **RANKL** (alias, ligando de osteoprotegerina), producidas por los osteoblastos, que regulan el número y la actividad de los osteoclastos.
 - (a) **La exposición continua a la PTH da lugar a una resorción neta de hueso.**

(b) **La exposición pulsátil da lugar a una formación pura de hueso.**

(3) **En el riñón, la PTH aumenta la resorción de Ca^{2+} y Mg^{2+}** , así como la producción de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ a partir de 25-(OH)D_3 (paso 1 de la hidroxilasa). La PTH también **disminuye la resorción de fosfato**, bicarbonato, aminoácidos, sulfato, sodio y cloro.

(4) En el tubo GI la PTH aumenta la absorción intestinal de Ca^{2+} en forma indirecta por incremento de la $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$.

(5) La PTH se degrada rápido (semivida de 2 a 5 min) por metabolismo renal y hepático.

c. Teriparatida

(1) La teriparatida es una PTH 1-34 humana recombinante que se comporta como agonista completo de PTH.

(2) La teriparatida se administra por vía parenteral una vez al día y **esta exposición intermitente da lugar a la formación neta de hueso.**

(3) La teriparatida se usa para el tratamiento de la osteoporosis.

(4) La teriparatida también se usa como agente diagnóstico para distinguir el pseudohipoparatiroidismo del hipoparatiroidismo real.

(5) Sus efectos adversos principales son hipercalcemia e hipercalciuria. Son efectos adversos infrecuentes, mareo, depresión, dolor, cefalea y calambres de las piernas.

2. Calcitonina

a. Estructura. La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos secretado por las células perifoliculares de la glándula tiroides en respuesta a la elevación del Ca^{2+} plasmático. Gastrina, glucagón, colecistocinina y epinefrina también aumentan la secreción de calcitonina.

b. Acciones. La calcitonina antagoniza las acciones de la PTH por un mecanismo independiente:

(1) La calcitonina interactúa con receptores específicos en los osteoclastos para **disminuir la resorción neta de Ca^{2+}** . También puede estimular la formación de hueso.

(2) La calcitonina **aumenta la excreción renal de Ca^{2+} , Na^+ y fosfato.**

c. Propiedades farmacológicas

(1) La calcitonina de salmón difiere de la calcitonina humana en 13 de 32 aminoácidos y tiene una semivida más prolongada.

(2) Los productos actualmente aprobados se administran por vía parenteral o por nebulización nasal.

(3) Se observan decrementos del Ca^{2+} plasmático en 2 horas y persisten de 6 a 8 horas.

d. Usos terapéuticos

(1) La calcitonina disminuye la hipercalcemia por la **enfermedad de Paget**, evita el hiperparatiroidismo, la hipercalcemia juvenil idiopática, la intoxicación por vitamina D, los trastornos osteolíticos y la osteoporosis.

(2) Los pacientes a menudo se hacen refractarios a la hormona (20%) ante la administración crónica, tal vez por la producción de anticuerpos anticalcitonina.

3. Vitamina D y sus metabolitos (tabla 10-4)

a. Estructura. Los calciferoles, vitamina D_3 (colecalfiferol) y vitamina D_2 (ergocalciferol), son miembros secosteroides de la familia de hormonas esteroides.

b. Síntesis

(1) **La vitamina D_2 se produce en la piel** a partir del colesterol; su síntesis requiere de la exposición a la **luz ultravioleta.**

(2) 25-(OH)D_3 (calcifediol)

(a) **El calcifediol es producido en el hígado por hidroxilación de la vitamina D_3 .**

(b) El calcifediol es el metabolito más abundante del calciferol en el plasma.

(3) $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (calcitriol)

(a) **El calcitriol se produce en el riñón por hidroxilación adicional de 25-(OH)D_3 por la**

hidroxilasa 1- α . La regulación de la actividad de la hidroxilasa 1- α determina la concentración sérica de **calcitriol**. La actividad enzimática aumenta con la PTH, los estrógenos, la prolactina y otros agentes, y disminuye con 1,25-(OH) $_2$ D $_3$, FGF23 y fosfato (efecto directo).

(b) El calcitriol es el metabolito más activo de la vitamina D.

(4) Vitamina D $_2$ (ergocalciferol)

(a) La vitamina D $_2$ se deriva del metabolismo vegetal del ergosterol y posee una cadena lateral ligeramente diferente, lo que no modifica sus efectos biológicos en los seres humanos.

(b) En los seres humanos, la vitamina D $_2$ se degrada en la misma forma que la vitamina D $_3$ y parecer ser bioequivalente.

(5) El **paricalcitol** (1,25-(OH) $_2$ - 19 norvitamina D $_2$) es un derivado 1,25-hidroxilado de la vitamina D $_2$ que aminora las cifras de PTH sérica sin afectar las concentraciones de Ca $^{2+}$ o PO $_4^{2-}$ séricos. Cuenta con aprobación para el tratamiento del **hiperparatiroidismo en pacientes con insuficiencia renal** que no se encuentran bajo diálisis. Se administra por inyección en solución.

(6) El 22-oxacalcitriol (maxacalcitol) es un derivado 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ que contiene un átomo de oxígeno en lugar de un carbono en la posición 22 de la cadena lateral. En comparación con 1,25-D $_3$, se une con baja afinidad a la globulina unidora de vitamina D sérica. Es un **supresor potente de la PTH** útil en pacientes con hiperparatiroidismo secundario (a la insuficiencia renal) o primario.

t a b l a 10-4 Propiedades farmacológicas de los preparados de vitamina D			
Agente	Vía metabólica	Inicio de acción	Semivida
Ergocalciferol (D $_2$)	Hepática, renal	10-14 días	30 días
Colecalciferol (D $_3$)	Hepática, renal	10-14 días	30 días
Calcifediol	Renal	8-10 días	20 días
Calcitriol	Ninguna	10 h	15 h
Calcipotrieno	Hepática, renal	10 días	30 días
Doxercalciferol	Hepática	5-8 h	36 h
Paricalcitol	Ninguna	Minutos (IV)	15 h

(7) El doxercalciferol (1 α -(OH) vitamina D $_2$) se administra por vía oral o IV para el hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal. No aumenta la absorción intestinal de Ca $^{2+}$ o causa hipercalcemia.

(8) Calcipotrieno

(a) El calcipotrieno es un derivado 1,24-(OH) $_2$ D $_3$ de administración tópica para el tratamiento de los trastornos cutáneos, como la psoriasis.

(b) El calcipotrieno tiene efectos disminuidos sobre la homeostasia del calcio.

c. Acciones y propiedades farmacológicas (tabla 10-4)

(1) El calcitriol **aumenta las cifras plasmáticas de Ca $^{2+}$ y fosfato** al actuar sobre diversos sistemas orgánicos:

(a) **Intestino:** aumenta la absorción de Ca $^{2+}$ del tubo GI

(b) **Hueso:** moviliza Ca $^{2+}$ y fosfato, tal vez por estimulación de la salida del calcio de los osteoblastos.

(c) **Riñón:** aumenta la resorción tanto de Ca $^{2+}$ como de fosfato.

(2) Todos los metabolitos de la vitamina D se adhieren a una proteína de unión plasmática específica, la proteína de unión de vitamina D.

(3) La vitamina D, el calcifediol y el calcitriol se administran todas por vía oral; el calcitriol se puede administrar por vía parenteral.

d. Usos terapéuticos

- (1) Aumenta el Ca^{2+} sérico. La vitamina D y sus metabolitos se usan para tratar la hipocalcemia causada por varias enfermedades, incluyendo la deficiencia de vitamina D (raquitismo nutricional), el hipoparatiroidismo, las nefropatías, la absorción deficiente y la osteoporosis.
- (2) Disminuye la proliferación celular.
 - (a) Pruebas recientes han mostrado que el $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ puede impedir la diferenciación y proliferación de muchos tipos celulares. Por ese motivo el fármaco se ha usado exitosamente para el tratamiento de ciertas **leucemias**.
 - (b) El **calcipotrieno tópico** tiene aprobación de uso para el tratamiento de la **psoriasis**; disminuye la proliferación de fibroblastos e induce la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos.

4. **Bifosfonatos**

a. Química y farmacocinética. Los bifosfonatos (P-C-P) son análogos del pirofosfato (P-O-P) que se unen directamente a los cristales de hidroxiapatita en el hueso y alteran su resorción.

- (1) **Bifosfonato de primera generación: etidronato disódico.**
- (2) Los bifosfonatos de **segunda generación** contienen un nitrógeno, por lo que se denominan aminobifosfonatos, e incluyen **alendronato, ibandronato, tiludronato y pamidronato**. Son al menos 10 veces más potentes que los agentes de primera generación.
- (3) Los **bifosfonatos de tercera generación, risedronato y ácido zoledrónico**, tienen un nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico y son 10 000 veces más potentes que los agentes de primera generación.
- (4) Después de su administración oral, todos los bifosfonatos tienen malabsorción (1 a 3%) que disminuye por la presencia de alimentos. El etidronato, en especial, se relaciona con irritación y erosión esofágicas. La recomendación es administrarlo con el estómago vacío y un vaso lleno de agua, y permanecer de pie durante 30 minutos.

b. El **etidronato** fue el primer bifosfonato descubierto.

- (1) Mecanismo de acción. Los bifosfonatos no nitrogenados son interiorizados por los osteoclastos y convertidos en un análogo de ATP que no puede hidrolizarse. Este metabolito altera varias funciones e induce la apoptosis de los osteoclastos.
- (2) Se puede administrar IV o por vía oral.

c. **Aminobifosfonatos**

- (1) Su mecanismo de acción es la inhibición de la sintetasa de farnesildifosfato, parte de la vía de la biosíntesis del colesterol. Esto altera la modificación postraducciona de varias proteínas reguladoras críticas para la función de los osteoclastos, incluidas Ras, Rho y Rac. Hay pruebas recientes de que los aminobifosfonatos también inducen un análogo único de ATP que produce la apoptosis de los osteoclastos.
- (2) Por su malabsorción, el zolendronato se puede administrar en solución una vez por año.
- (3) Los aminobifosfonatos no se relacionan con problemas de reflujo y osteomalacia.

d. Usos

- (1) Enfermedad de Paget. Cuando son administrados por vía oral, los síntomas clínicos mejoran en forma relativamente lenta (1 a 3 meses).
- (2) Eficaces en 60 a 70% de los casos; normalización de la concentración de Ca^{2+} sérica en 2 a 8 días.
- (3) Osificación heterotópica.
- (4) Los aminobifosfonatos tienen aprobación de uso para la prevención de la osteoporosis.

e. Efectos adversos. Los trastornos digestivos incluyen hemorragia y diarrea, ocurren artralgias y dolor torácico inespecífico. Cuando se usa por periodos prolongados (años) el etidronato puede interferir con la mineralización ósea (osteomalacia). Hay casos raros de osteonecrosis de la mandíbula.

5. **Denosumab**

a. El **denosumab** es un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de RANKL (ligando de la osteoprotegrina).

- b. Esto disminuye la proliferación y activación de los osteoclastos.
 - c. Con aprobación para el tratamiento de la osteoporosis en la posmenopausia y para disminuir el riesgo de pérdida ósea y metástasis óseas en los pacientes con tumores sólidos.
 - d. Eficacia para disminuir la pérdida ósea comparable con la de los bifosfonatos.
6. **Sensibilizadores al sensor de calcio–calcimiméticos**
- a. La glándula paratiroides detecta el Ca^{2+} por la acción de la proteína **CaSR** (receptor extracelular sensible a calcio). La activación de CaSR aminora la cantidad de PTH sintetizada y secretada por la glándula.
 - b. El **cinacalcet** es un agente con acción similar al Ca^{2+} sobre CaSR; disminuye la PTH sérica.
 - c. El cinacalcet tiene aprobación de uso en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal.
 - d. La hipocalcemia es el principal efecto adverso del cinacalcet.
7. **Agentes secundarios que afectan la homeostasia del Ca^{2+}**
- a. Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción renal de Ca^{2+} y la incidencia de formación de cálculos renales en pacientes con hipercalcemia idiopática.
 - b. Diuréticos de asa. Los agentes como la furosemida aumentan la excreción renal de Ca^{2+} .
 - c. Los glucocorticoides aumentan la resorción ósea y disminuyen la absorción intestinal de Ca^{2+} por interferencia con $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$. El efecto neto es de disminución de la concentración plasmática de Ca^{2+} .
 - d. Estrógenos.
 - (1) Los estrógenos alteran indirectamente la acción de la PTH sobre el hueso y el riñón.
 - (2) Los estrógenos se usan para el tratamiento de la osteoporosis.

C. Complementos de calcio

1. Se dispone de complementos de calcio en una variedad de concentraciones y en fórmulas parenterales y orales, por ejemplo, el gluconato de calcio.
2. Los complementos de calcio son útiles para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis y para el tratamiento inmediato de la hipocalcemia aguda y la tetania por hipocalcemia.
3. Los complementos de calcio pueden causar hipercalcemia cuando se usan a largo plazo.

X. ÁCIDO RETINOICO Y SUS DERIVADOS

A. Estructura. El retinol (vitamina A) es una prohormona que se convierte por la acción de enzimas intracelulares para activarse a sus formas funcionales **ácido todo-trans-retinoico y ácido 9-cis-retinoico**. Otros metabolitos del retinol tienen actividad biológica.

B. Acción

1. **Las acciones de los retinoides son mediadas por receptores intracelulares de dos clases principales: el receptor del ácido retinoico (RAR) y el receptor retinoide X (RXR). Los retinoides son ligandos que interactúan específicamente con RXR.**
 - a. Cada una de estas clases tiene al menos tres isoformas diferentes (α , β , γ , con propiedades biológicas exclusivas).
 - b. Los receptores de retinoides son miembros de una familia de receptores nucleares y actúan por regulación de la transcripción de genes específicos.
2. **Los retinoides son morfógenos, con intervención importante en el desarrollo embrionario**, incluida la regulación de la proliferación y diferenciación celulares, así como la regulación de la función inmunitaria y la producción de citocinas. **Causan malformaciones fetales graves** y deben usarse con precaución extrema en las mujeres en edad de procrear.

C. Tretinoína

1. La **tretinoína es el ácido retinoico todo-trans**, un metabolito natural de la vitamina A. La tretinoína como preparado tópico usado para el tratamiento del acné y el daño fotónico cutáneo, como agente de administración oral se utiliza para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda y puede usarse para tratar el sarcoma de Kaposi.
2. Los efectos adversos de la tretinoína incluyen hipersensibilidad, edema y ardor. También hay un mayor riesgo de quemadura actínica. Su administración oral se asocia con el síndrome de hipervitaminosis A, que incluye cefalea, fiebre, dolor óseo, náusea, vómito y exantema.

D. Isotretinoína

1. La isotretinoína es un agente oral usado para el tratamiento de la acné quística grave y el sintomático de los trastornos de la queratinización. Disminuye de manera reversible el tamaño de las glándulas sebáceas y, por lo tanto, la producción de sebo. Es el isómero 13-*cis* de la tretinoína.
2. Los efectos adversos de la isotretinoína incluyen inflamación de las membranas mucosas (con mayor frecuencia los labios), exantema y alopecia. Son efectos adversos menos frecuentes, artralgias y mialgias. Los **retinoides tienden a inhibir a la lipasa de lipoproteínas**, lo que lleva a un aumento de los triglicéridos séricos.
3. La isotretinoína es teratogénica.

E. Acitretina

1. La acitretina es un agente oral aprobado para el tratamiento de la psoriasis y otros trastornos de la queratinización. Además, se ha estudiado en el linfoma cutáneo de células T y para la prevención de cánceres cutáneos después del trasplante de órganos sólidos.
2. Los efectos adversos de la acitretina incluyen **anomalías de piel y uñas**.
3. La acitretina es teratogénica.

F. La alitretinoína es una versión sintética del ácido 9-*cis*-retinoico. Se presenta en crema tópica, con aprobación de uso para los trastornos cutáneos asociados con el sarcoma de Kaposi.

G. Tazaroteno

1. Después de su aplicación tópica, el tazaroteno presenta hidrólisis por esterases hasta la forma activa, ácido tazaroténico, que se une a los tres miembros de la familia de RAR, con alguna especificidad por los subtipos β y γ ,
2. Se usa para tratar la psoriasis, el envejecimiento actínico (arrugas finas) y el acné vulgar.
3. Los efectos adversos más frecuentes del tazaroteno tienen relación con la piel: exantema, descamación y prurito.

H. El adapaleno es un fármaco tópico similar a los retinoides para el tratamiento del acné vulgar leve a moderado. Es un derivado del ácido naftólico que se une a RAR.

I. Bexaroteno

1. El bexaroteno es un retinoide sintético de administración oral y tópica con selectividad por el receptor X de retinoides.
2. Se usa en el tratamiento del linfoma cutáneo de células T, el sarcoma de Kaposi y los cánceres mamario y pulmonar. También se ha usado para tratar la psoriasis.
3. Sus principales efectos adversos son de hiperlipidemias, tanto hipertrigliceridemia como hipercolesterolemia. Otros efectos adversos graves incluyen pancreatitis aguda y disfunción hepática.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Agentes hipotalámicos / hipofisarios

Octreótido
Gonadorelina
Acetato de nafarelina
Triptorelina
Goserelina
Acetato de leuprolida
Histrelina
Cetrorelix
Ganirelix
Abarrelis
Bromocriptina
Cabergolina
Pergolida
Corticotropina
Somatotropina, rhGH,
Somatrem
Pegvisomant
Tirotropina α
Corticotropina, ACTH
Cosintropina
Oxitocina
Vasopresina
Acetato de desmopresina
Conivaptán
Tolvaptán

Gonadotropinas

Menotropinas
Urofollitropina
hCG
Folotropina α
Folotropina β

Estrógenos

17 β -estradiol
Estrona
Equilina
Ethinilestradiol
Mestranol
Dietilestilbestrol
Dienestrol

Antiestrógenos

Clomifeno
Fulvestrant
Danazol

Reguladores selectivos del receptor de estrógenos (RSRE)

Tamoxifeno
Raloxifeno
Toremifeno

Hormonas tiroideas

Tiroides USP
Liotrix
Liotironina sódica
Levotiroxina sódica

Preparados antitiroideos

Metimazol
Propiltiouracilo (PTU)
Yodo
Yoduro sódico (^{131}I)

Preparados de insulina

Insulina glulisina
Insulina aspart
Insulina lispro
Simple
Lenta

Isofano
Glargina
Detemir
Ultralenta
Protamina-zinc

Hipoglucemiantes orales

Sulfonilureas

Tolbutamida
Acetohexamida
Tolazamida
Glipizida
Gliburida
Glimepirida (glibenclamida)
Clorpropamida

Biguanidas

Metformina

Meglitinidas

Repaglinida
Nateglinida

Inhibidores de la glucosidasa α

Acarbosa
Miglitol

Tiazolidinedionas

Pioglitazona
Rosaglitazona

Incretinas

Exenatida
Glucagón

Inhibidores de DPP - IV

Sitagliptina
Saxagliptina
Linagliptina

Inhibidores de la aromatasa

Exemestano
Anastrozol
Letrozol

Progestágenos

Caproato de hidroxiprogesterona
Megestrol
Acetato de medroxiprogesterona
Noretindrona
Norgestrel

Norgestimato

Levonorgestrel

Antiprogestágenos

Mifepristona (RU - 486)

Andrógenos

Testosterona
Propionato de testosterona
Enantato de testosterona
Cipionato de testosterona
Metiltestosterona
Fluoximesterona
Oximetolona
Nandrolona
Oxandrolona

Antiandrógenos

Flutamida
Bicaglutamida
Nilutamida
Finasterida
Dutasterida
Ketoconazol
Espironolactona

Corticoesteroides

Cortisol
Cortisona
Prednisona
Prednisolona
Dexametasona
Betametasona
Triamcinolona
Aldosterona
Fludrocortisona
Clobetasol
Halobetasol
Amcinonida
Fluocinonida
Beclometasona
Fluticasona
Desonida

Antagonistas adrenocorticales

Mitotane
Aminoglutetimida
Metirapona

Agentes que modifican la homeostasia del Ca^{2+}

Teriparatida
Calcitonina (de salmón)
Denosumab
Ergocalciferol
Calcifediol
Dihidrotaquisterol (DHT)
Calcitriol
Calcipotrieno
Doxercalciferol
Alfacalcidol
Paricalcitril
Maxacalcitol

Bifosfonatos

Etidronato disódico
Alendronato
Ibandronato

Pamidronato

Risedronato

Ácido zoledrónico

Tiludronato

Calcimimético

Cinacalcet

Retinoides

Tretinoína
Isotretinoína
Acitretina
Alitretinoína
Tazaroteno
Adapaleno

Rexinoides

Bexaroteno

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Una mujer de 49 años de edad refiere que suda abundantemente casi toda la noche. Se le practicó histerectomía transvaginal hace 5 años, pero conserva ovarios íntegros. A la exploración física usted nota que tiene un IMC de 22, pero todos sus signos vitales son normales. ¿Cuál de los siguientes sería el mejor tratamiento para su trastorno?

- (A) Estrógenos conjugados
- (B) Levonorgestrel
- (C) Raloxifeno
- (D) Calcitriol

2. Un paciente que recientemente recibió un trasplante renal presenta inmunosupresión con dexametasona y sirolimus. Se ve involucrado en un accidente vial grave. Además del tratamiento necesario del traumatismo ¿Cuál de las siguientes acciones sería necesaria?

- (A) Iniciar fludrocortisona a dosis baja
- (B) Aumentar la dosis de dexametasona
- (C) Suspender abruptamente el sirolimus
- (D) Iniciar el tratamiento con metiltestosterona

3. Un paciente tiene diagnóstico de una tumoración prostática benigna grande y presenta urgencia miccional frecuente. Se inicia tratamiento con acetato de leuprolida. Regresa al consultorio 3 días después porque su urgencia urinaria aumentó. ¿Qué contribuye a este efecto?

- (A) El efecto directo de leuprolida sobre la próstata
- (B) La disminución de la conversión de testosterona a dihidrotestosterol (DHT)
- (C) Acción agonista transitoria (“brote”) de leuprolida, que causa incremento temporal de la producción de andrógenos
- (D) Resistencia prostática a la leuprolida

4. Una paciente de 16 años de edad entra a su clínica de dermatología y manifiesta un exantema. No toma medicamentos, viste y se arregla bien. Usted diagnostica un caso leve de acné vulgar y nota que su piel y cabello parecen grasas de forma inusual. ¿Cuál de los siguientes sería el mejor tratamiento para el acné?

- (A) Calcipotrieno
- (B) Dexametasona tópica
- (C) Isotretinoína
- (D) Bexaroteno

5. Una mujer de 36 años tiene sofocos, percepción de debilidad y aumento del apetito. Usted observa que presenta taquicardia y presión del pulso prominente. Los resultados de una prueba de anticuerpos contra TSH son positivos. ¿Cuál de los siguientes sería el tratamiento más apropiado para ella?

- (A) Metimazol
- (B) Liotrix
- (C) Tirotropina α

(D) Ketoconazol

6. Una paciente de 45 años presenta una cifra de glucemia en ayuno de 147 mg/dl, y con una prueba de tolerancia de la glucosa usted confirma el diagnóstico de diabetes tipo 2. Se inicia el tratamiento con metformina pero su cifra de glucemia en ayuno sigue siendo mayor de 100 mg/dl. Usted decide cambiar su tratamiento a gliburida. Este fármaco actúa para

- (A)** Aumentar la secreción de insulina
- (B)** Disminuir las cifras de glucocorticoides
- (C)** Disminuir la sensibilidad tisular a la insulina
- (D)** Aminorar la semivida de la insulina

7. Una mujer de 55 años refiere dolor cada vez peor en el dorso que no se alivia con AINE. Usted sospecha un trastorno relacionado con los huesos y ordena una serie de radiografías así como resonancia magnética de la columna vertebral. Los estudios indican un caso avanzado de osteosarcoma. Usted ingresa a la paciente al hospital y más tarde por la noche deja de responder y se torna moribunda. Sus electrólitos son normales excepto por el Ca^{2+} , elevado hasta 4.2 mM. ¿Cuál de las siguientes sería la opción más apropiada para tratar el trastorno?

- (A)** Furosemida
- (B)** Tiacidas
- (C)** Vitamina D
- (D)** Hormona paratiroidea

8. Un taxista con antecedente de 10 años de alcoholismo se presenta con ictericia y escleróticas amarillas; sus cifras de bilirrubina sérica están elevadas y las pruebas de función hepática son todas anormales. Además, el calcio sérico es de 2.0 mM, anormalmente bajo. Usted decide usar un derivado de la vitamina D para corregir su concentración de calcio. ¿Cuál de los siguientes sería el más apropiado para este paciente?

- (A)** Ergosterol
- (B)** Dihidrotaquisterol
- (C)** Calcitriol
- (D)** Colecalciferol

9. Una enfermera de 59 años con índice de masa corporal (IMC) de 30 y diagnóstico de diabetes tipo 2 ingresa al servicio de urgencias. Se encuentra con taquicardia, taquipnea y muy desorientada;

no recuerda el día de la semana o su dirección, así como número alguno de contacto de urgencia. Vagamente recuerda haber tomado su “medicina para el azúcar” con anterioridad ese día. ¿Cuál de los siguientes fármacos es con mayor probabilidad la causa de su trastorno?

- (A)** Metformina
- (B)** Acarbosa
- (C)** Glipizida
- (D)** Glucagón

10. Un hombre de 60 años con diabetes tipo 2 está tomando gliburida para su enfermedad pero no alcanza un control adecuado de la glucemia, con una cifra de HbA1c de 7.3%. Usted decide agregar rosiglitazona a su esquema terapéutico. Este fármaco actúa

- (A)** Aumentando la sensibilidad de la insulina en el tejido adiposo y el músculo
- (B)** Aumentando la secreción de insulina de las células β
- (C)** Disminuyendo la secreción de somatostatina de las células δ
- (D)** Disminuyendo la absorción de glucosa en el intestino delgado

Respuestas

- 1. La respuesta es A.** Los síntomas vasomotores son la queja más frecuente de las mujeres en la perimenopausia. El único tratamiento eficaz de estos síntomas es con estrógenos. Puesto que no hay preocupación de un cáncer endometrial, no está indicado un progestágeno. El raloxifeno empeora los sofocos; y un análogo de vitamina D podría ayudar a mantener el Ca^{2+} , sin efecto alguno sobre los síntomas vasomotores.
- 2. La respuesta es B.** Los pacientes que toman glucocorticoides a largo plazo presentan supresión de la función hipófisis-suprarrenal y no responden a un traumatismo con una mayor biosíntesis de cortisol. Es necesario aumentar la dosis de glucocorticoide en estas circunstancias. Un mineralocorticoide no sería de utilidad.
- 3. La respuesta es C.** La leuprolida y otros agonistas de GnRH causan, por lo general, un incremento transitorio de la producción de esteroides gonadales, antes de que ocurra la regulación descendente de los receptores. Esto se conoce como “brote”.
- 4. La respuesta es C.** La isotretinoína es un retinoide específicamente útil para tratar el acné; aminora la producción de aceite en la piel. El calcipotrieno se usa para tratar la psoriasis. El bexaroteno es un retinoide usado para tratar trastornos cutáneos, pero no el acné.
- 5. La respuesta es B.** La paciente tiene hipertiroidismo por anticuerpos contra-TSH activadores. El metimazol bloquea la oxidación inicial del yodo así como el acoplamiento de la monoyodotirosina y diyodotirosina para formar la T_4 madura. El liotrix es un preparado hormonal tiroideo y estaría contraindicado. El ketoconazol inhibe varias reacciones catalizadas por P-450, pero no la producción de hormonas tiroideas.
- 6. La respuesta es A.** Las sulfonilureas, como la gliburida, aumentan la secreción de insulina por el páncreas. También pueden causar un aumento de receptores de insulina, lo que incrementa la sensibilidad tisular a la hormona. No hacen más lenta la depuración de insulina y tampoco disminuyen la concentración de glucocorticoides.
- 7. La respuesta es A.** Las tiacidas y los diuréticos de asa tienen efectos opuestos sobre la excreción de Ca^{2+} ; los diuréticos de asa, como la furosemida, aumentan la excreción de Ca^{2+} y, por lo tanto, disminuyen la hipercalcemia. La vitamina D y la hormona paratiroidea aumentan ambas el Ca^{2+} sérico.
- 8. La respuesta es C.** El calcitriol sería el agente más eficaz para tratar la hipocalcemia en un paciente con alteración de la función hepática. El hígado provee la hidroxilación 25 requerida del dihidrotaquisterol, colecalciferol y ergosterol.
- 9. La respuesta es C.** Cualquiera de las sulfonilureas puede causar hipoglucemia, que origina síntomas similares al choque. La metformina y otros inhibidores de la glucosidasa α , como la acarbosa, rara vez producen hipoglucemia. El glucagón aumentaría la glucosa plasmática.
- 10. La respuesta es A.** El principal mecanismo de acción de las tiazolidinedionas es aumento de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado. Varias clases de fármacos hipoglucemiantes actúan aumentando la secreción de insulina por el páncreas, incluidas las sulfonilureas, la incretinas y los antagonistas de DPP-IV. Los inhibidores de la glucosidasa α impiden la hidrólisis intestinal de los sacáridos complejos y, por lo tanto, aminoran la absorción de glucosa.

I. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El tratamiento de las enfermedades infecciosas se basa en el principio de la toxicidad selectiva: destruir el microorganismo infectante sin dañar al hospedador mediante la explotación de las diferencias bioquímicas y físicas básicas entre ambos.

A. Selección del agente antibacteriano apropiado

1. El fármaco ideal suele ser el más activo contra el microorganismo patógeno o el menos tóxico de varias alternativas.
2. Un agente antibacteriano a menudo usado de manera profiláctica contra microorganismos específicos (p. ej., para prevenir la endocarditis en pacientes que se someten a procedimientos que causan bacteriemia, como los odontológicos).
3. El fármaco ideal depende de la eficacia de los mecanismos de defensa del hospedador para controlar la infección. El fármaco seleccionado para usarse puede ser un agente **bactericida** (que causa la muerte del microorganismo) o **bacteriostático** (que inhibe temporalmente su proliferación).
4. El fármaco ideal tiene relación con el mecanismo farmacológico de acción en una de las siguientes categorías generales:
 - a. Inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana.
 - b. Inhibe la síntesis de las proteínas bacterianas.
 - c. Inhibe el metabolismo bacteriano.
 - d. Inhibe la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos.

B. Determinantes del hospedador. Incluyen el antecedente de reacciones farmacológicas; el sitio de infección; su estado renal, hepático e inmunitario; la edad; la presencia de embarazo y lactancia; anomalías metabólicas; factores de farmacocinética; disfunción previa de órganos; y factores genéticos.

C. Las determinantes bacterianas incluyen **resistencia intrínseca**, escape del efecto de los antibióticos, y **resistencia adquirida**, que puede ocurrir como resultado de lo siguiente:

1. **Mutaciones cromosómicas espontáneas aleatorias**, que se presentan con una frecuencia de 10^{-2} a 10^{-5} . Estas mutaciones suelen deberse a un cambio en un receptor proteínico estructural para un antibiótico o una proteína involucrada en el transporte de fármacos.
2. Transferencia extracromosómica de genes resistentes al fármaco.
 - a. **La transformación**, que es una transferencia de DNA desnudo entre células de la misma especie.
 - b. **La transducción a través de plásmidos R**, que es la transferencia asexual de un DNA plásmido en un virus bacteriano entre bacterias de la misma especie.
 - c. **La conjugación** es el paso de genes de una bacteria a otra por contacto directo a través de una pilosidad o puente sexual. Ocurre conjugación principalmente en bacilos gramnegativos y es el principal mecanismo de resistencia adquirida entre las enterobacterias.
 - d. Las **transposiciones** se presentan como resultado de un movimiento o “salto” de **transposones**

(segmentos de cadena de DNA que contienen secuencia de inserción en cada extremo), de un plásmido a otro, o de un plásmido a un cromosoma y de regreso; proceso que es independiente de la recombinación bacteriana.

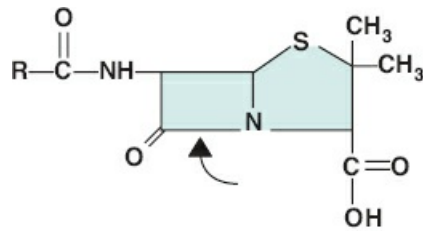
II. ANTIBACTERIANOS

A. Inhibidores de la biosíntesis de la pared bacteriana

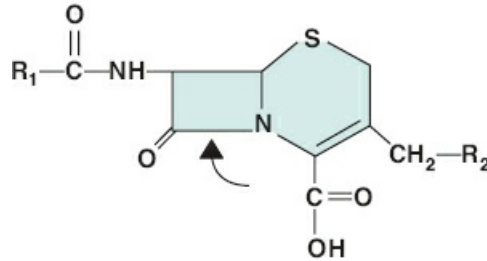
1. Penicilinas

a. Estructura y mecanismo de acción (figura 11-1)

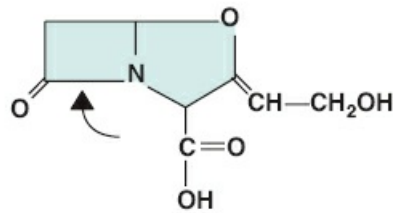
- (1) Las penicilinas tienen un **anillo lactámico β** cuya integridad se requiere para la función anti-bacteriana. Las modificaciones de la cadena lateral del grupo R (unida al anillo lactámico β) alteran las propiedades farmacológicas y la resistencia ante la lactamasa β .
- (2) Las penicilinas **inactivan a las transpeptidasas bacterianas** e impiden el enlace cruzado de los polímeros de peptidoglucanos, que es indispensable para la integridad de la pared celular. Esto da lugar a una **pérdida de rigidez y la susceptibilidad a la rotura**. Las penicilinas también se unen a **proteínas de unión de penicilina (PUP)** involucradas en la síntesis de la pared celular y las inactivan. La acción de autolisinas en presencia de penicilina debilita aún más la pared celular.
- (3) Las penicilinas son **bactericidas** para células en proliferación. Las **bacterias grampositivas** con pared celular externa gruesa son en particular susceptibles.
- (4) La principal causa de **resistencia** es la producción de **lactamasas β (penicilinasas)**. Los genes de las lactamasas β se pueden transmitir durante la conjugación o como pequeños plásmidos (genes de conjugación negativa) a través de la transducción. Los microorganismos más frecuentes capaces de producir penicilinasas incluyen *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, y especies de *Bacillus*, *Proteus* y *Bacteroides*.



Núcleos de penicilinas



Núcleos de cefalosporinas



Ácido clavulánico

FIGURA 11-1. Estructuras de los núcleos de las penicilinas, cefalosporinas y el ácido clavulánico. Las flechas indican los enlaces atacados por las lactamasas β .

- (5) Puede también ocurrir resistencia porque las bacterias no tienen receptores u otros PUP, son impermeables a las penicilinas, carecen de pared celular o se encuentran metabólicamente inactivas.

b. Propiedades farmacológicas

- (1) Las penicilinas se absorben rápido después de su administración enteral, si bien erráticamente, y por administración parenteral, y se distribuyen en los líquidos corporales; penetran al líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido ocular en un grado significativo sólo en presencia de inflamación.
- (2) La absorción gastrointestinal (GI) de las penicilinas puede disminuir en presencia de alimento.

c. Fármacos seleccionados y sus usos terapéuticos (tabla 11-1).

- (1) La **penicilina G** se usa principalmente para tratar infecciones por los siguientes microorganismos (cada vez se aíslan más cepas de bacterias resistentes):
- (a) **Cocos grampositivos** (aerobios): neumococos, estreptococos (excepto *S. faecalis*), y estafilococos no productores de penicilinas.
 - (b) **Bacilos grampositivos** (aerobios): especies de *Bacillus*, también *Clostridium perfringens*, *C. diphtheriae*, y *Listeria sp.*, aunque el uso de estos agentes está declinando por la disponibilidad de mejores fármacos.
 - (c) **Aerobios gramnegativos**: gonococos (no productores de penicilinas) y meningococos.
 - (d) **Bacilos gramnegativos** (aerobios): ninguno.

- (e) **Anaerobios:** la mayor parte, excepto *Bacteroides fragilis*. Este agente se usa contra anaerobios orales.
- (f) **Otros:** *Treponema pallidum* (sífilis) y *Leptospira sp.* Estos son microorganismos patógenos para los que se usan hoy las penicilinas de primera generación.
- (2) **La penicilina V**, una forma oral de la penicilina G con biodisponibilidad deficiente, tiene un espectro de actividad más estrecho.

t a b l a 11-1 Espectro de actividad de las penicilinas					
Clasificación y fármacos	Cocos grampositivos	Bacilos grampositivos	Cocos gramnegativos	Bacilos gramnegativos	Anaerobios
Prototipo Penicilina G, penicilina V	La mayor parte	Especies de <i>Bacillus</i>	Gonococos y meningococos ^a	Ninguno	La mayor parte (excepto <i>B. fragilis</i>)
Resistentes a penicilinasa Nafcilina, oxacilina, dicloxacilina	Estafilococos ^b	—	—	—	—
Espectro ampliado Ampicilina, amoxicilina, ampicilina/sulbactamo, amoxicilina/ácido clavulánico	Casi todos los estafilococos productores de penicilinasa ^b	Especies de <i>Bacillus</i>	Gonococos y meningococos ^c	<i>H. influenzae</i> , especies de <i>Salmonella</i> , <i>Proteus</i> y <i>enterococos</i>	—
Contra especies de pseudomonas Ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina	Menos potentes que los prototipos	Menos potentes que los prototipos	Menos potentes que los prototipos	Especies de <i>Proteus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , y <i>Klebsiella</i>	—

^a No productores de penicilinasa.

^b No eficaz contra estafilococos resistentes a meticilina.

^c Productores de penicilinasa.

- (3) **Penicilina G benzatínica y penicilina G procaínica** son suspensiones de penicilina G que prolongan su semivida (30 min), lo que permite menor frecuencia de inyecciones. **El probenecid**, un agente uricosurico que bloquea la secreción renal de penicilina se usa para este propósito, pero sólo rara vez.
- (4) **Las penicilinas resistentes a la penicilinasa (oxacilina, dicloxacilina, meticilina y nafcilina)** se usan de manera predominante para **infecciones por estafilococos productores de penicilinasa**. El uso de estos agentes de administración oral está declinando por la mayor incidencia de ***S. aureus* resistente a meticilina (MRSA)** que también conlleva la resistencia a las cefalosporinas.
- (5) **Penicilinas de espectro ampliado**
- (a) Las penicilinas de espectro ampliado son inactivadas por las lactamasas β .
- (b) Estos agentes tienen cobertura ampliada contra microorganismos **gramnegativos**. La resistencia se ha convertido en un problema frecuente.
- (i) **Ampicilina.** Es útil para infecciones causadas por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*.
- (ii) **La amoxicilina** es similar a la **ampicilina**, pero con una **mejor absorción oral**. La amoxicilina suele usarse para profilaxis de endocarditis antes de operaciones mayores.
- (iii) **La piperacilina** tiene buena actividad contra *Pseudomonas sp.* y *Enterobacter sp.*
- (6) **Ácido clavulánico**
- (a) El ácido clavulánico tiene relación estructural con la **penicilina** (ver figura 11-1), pero

ninguna propiedad antimicrobiana por sí mismo.

(b) El ácido clavulánico **inhibe de manera irreversible a la lactamasa β** ; cuando administrado junto penicilinas, el ácido clavulánico expone a los microorganismos productores de penicilinas a una concentración terapéutica de éstas.

(c) El ácido clavulánico se usa en los productos combinados **amoxicilina/ácido clavulánico** y **ticarcilina/ácido clavulánico** para administración oral y parenteral, de forma respectiva.

(7) Sulbactamo, tazobactamo

(a) Estos agentes son **inhibidores de la lactamasa β** , con relación estructural a la **penicilina**.

(b) El sulbactamo se encuentra en el mercado en el producto combinado **ampicilina/ sulbactamo**. El **tazobactamo** se usa en combinación con **piperacilina**.

(c) **La combinación de ampicilina/sulbactamo** es de uso parenteral que provee cobertura similar a la que brinda la de amoxicilina/ácido clavulánico. Se utiliza con mayor frecuencia para infecciones por bacterias **gramnegativas**, así como la mayor parte de los **microorganismos anaerobios**. La combinación **piperacilina/tazobactamo** es eficaz contra la mayor parte de los microorganismos **gramnegativos**, incluyendo *Pseudomonas sp.*

d. Efectos adversos

(1) Las penicilinas causan reacciones de **hipersensibilidad** en casi 10% de los pacientes. Todos los tipos de reacción, desde un simple exantema hasta la anafilaxia, se pueden observar en 2 minutos o hasta 3 días después de su administración.

(2) Otros efectos adversos resultan de la irritación directa o el dolor por su inyección, malestar GI o superinfecciones.

e. Profilaxis de la endocarditis

(1) Está indicada la profilaxis de la endocarditis para los pacientes con **válvulas cardiacas protésicas**; aquellos a quienes **se les diagnosticó antes endocarditis**; los **nacidos con cardiopatía cianótica**; y **quienes presentan derivaciones pulmonares sistémicas quirúrgicas**. Los pacientes con riesgo intermedio de endocarditis son aquellos nacidos con otras anomalías congénitas cardiacas; aquellos con disfunción valvular adquirida y quienes presentan cardiopatía hipertrófica.

(2) Se recomienda la profilaxis de la endocarditis para los pacientes antes mencionados que planean someterse a **procedimientos odontológicos mayores**; **operaciones que involucren al sistema respiratorio**, como la broncoscopia y la amigdalectomía, y aquellas intervenciones y procedimientos en **el sistema gastrointestinal y genitourinario**.

(3) Los agentes de uso más frecuente para la profilaxis de endocarditis son **amoxicilina o ampicilina**. Los pacientes alérgicos a las penicilinas pueden tomar **clindamicina o azitromicina**.

t a b l a 11-2 Propiedades de las cefalosporinas

Fármaco y vía de administración ^a	Espectro de actividad	Ingresa al CNS	Resistencia a la lactamasa β	
			Por plásmidos	Cromosómica
De primera generación				
Cefalexina (O)	Microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos Uso: IVU por <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i> y especies de <i>Klebsiella</i> resistentes a penicilina y sulfonamidas, profilaxis quirúrgica	No	Sí	No
Cefradoxil (O)				
Cefazolina (P)				
De segunda generación				
Cefaclor (O)	El espectro se extiende hasta especies de proteus indol positivas y microorganismos anaerobios Uso: IVU, infecciones del sistema respiratorio, profilaxis quirúrgica	No	Sí	Relativamente
Cefotetán (P)				
Cefoxitina (P)				
Cefuroxima (P,D)				
De tercera y cuarta generaciones				
Ceftizoxima (P)	Menor actividad contra microorganismos grampositivos; especies de <i>Pseudomonas</i> (cefoperazona y ceftazidima), <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> , especies de <i>Enterobacter</i> y <i>Salmonella</i> , en <i>Proteus indol</i> positivo, <i>Serratia</i> , <i>E. coli</i> ; actividad anaerobia moderada Usos: infecciones nosocomiales graves, gonorrea, meningitis	Sí, en especial la ceftriaxona (no así la cefoperazona)	Sí	Relativamente (casi todas)
Cefotaxima (P)				
Ceftriaxona (P)				
Cefdinir (P)				
Ceftazidima (P)				
Cefixima (O)				
Cefepima (P)				
Otros agentes				
Aztreonamo	Microorganismos gramnegativos (sin sensibilidad cruzada) Uso: amplio espectro	Sí	Sí	Sí
Imipenem/cilastatina				

^a O, administración oral; P, administración parenteral.

2. Cefalosporinas (tabla 11-2)

a. Estructura y mecanismo de acción

- (1) Las cefalosporinas también tienen un anillo lactámico β (ver figura 11-1). Las sustituciones en R₁ determinan su actividad antibacteriana. Las sustituciones en R₂ definen su farmacocinética.
- (2) La cefalosporinas tienen los mismos mecanismos de acción que las penicilinas.

b. Propiedades farmacológicas

- (1) Las cefalosporinas se distribuyen ampliamente en los líquidos corporales; algunos agentes seleccionados (**cefuroxima, cefotaxima, ceftizoxima**) penetran al LCR.
- (2) **El probenecid** hace más lenta la secreción de las cefalosporinas.
- (3) Cada nueva generación de cefalosporina es crecientemente **resistente a las penicilinasas**. Las cefalosporinas de tercera generación son sensibles a otras clases de lactamasa β , las **cefalosporinasas** (los genes se localizan, en general, en cromosomas, en contraposición a plásmidos).

c. Fármacos seleccionados y sus usos terapéuticos. Las cefalosporinas se clasifican por su espectro antibacteriano. Todas son inactivas contra enterococos y estafilococos resistentes a la meticilina.

(1) Cefalosporinas de primera generación

- (a) Las cefalosporinas de primera generación incluyen a **cefalexina, cefazolina, y cefadroxil**.
- (b) Estos agentes tienen buena actividad contra **algunos microorganismos grampositivos** (estreptococos) y **algunos gramnegativos**. Las cefalosporinas de primera generación se usan principalmente para infecciones por ***E. coli*, especies de *Klebsiella* e infecciones de vías urinarias por microorganismos** resistentes a la penicilina y las sulfonamidas. También se utilizan de manera **profiláctica en diversos procedimientos quirúrgicos**.
- (c) Estos agentes **no penetran al LCR**.

(2) Cefalosporinas de segunda generación

- (a) Las cefalosporinas de segunda generación incluyen **cefotaxima, cefuroxima, cefotetan y cefprozil**.
- (b) Estos agentes tienen un espectro de actividad de rango más amplio que los integrantes de la primera generación. Se utilizan en el tratamiento de infecciones **estreptocócicas** así como aquellas causadas por *E. coli*, especies de *Klebsiella*, y *Proteus sp.* También cubren a la mayor parte de los **anaerobios** (con excepción de *Clostridium difficile*).
- (c) Las cefalosporinas de segunda generación se usan principalmente en el tratamiento de **infecciones urinarias y del sistema respiratorio, óseas y de tejidos blandos**, y profilácticamente en varios **procedimientos quirúrgicos**.
- (d) Los agentes de segunda generación han sido en gran parte sustituidos por los de la tercera.
- (e) Con excepción de cefuroxima, estos agentes no penetran al LCR.

(3) Cefalosporinas de tercera generación

- (a) Las cefalosporinas de tercera generación incluyen **ceftazidima, ceftriaxona, ceftizoxima, cefoperazona y ceftriaxona**.
- (b) Estos agentes tienen una **actividad mayor contra organismos gramnegativos**. Tienen alta potencia contra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, especies de *Enterobacter*, *Salmonella* y *Proteus* **índol positivo**, así como *Serratia sp.* y *E. coli*; y **actividad moderada contra anaerobios**. La **cefoperazona** y la **ceftazidima** tienen excelente actividad contra *P. aeruginosa*. La **ceftriaxona** se usa para infecciones de transmisión sexual, como la **gonorrea**, así como para el tratamiento empírico de la **meningitis** adquirida en la comunidad.
- (c) Con excepción de cefoperazona, las cefalosporinas de tercera generación **penetran el LCR**.
- (d) Estos agentes se excretan por el riñón, excepto **cefoperazona y ceftriaxona**, que se excretan a través de las vías biliares y permiten el uso de estos agentes para las **infecciones del árbol biliar**.
- (e) Las cefalosporinas de tercera generación se usan para tratar la gonorrea, la enfermedad de Lyme, la meningitis y las **infecciones por gramnegativos adquiridas en un hospital**, solas o en combinación con un glucósido.

(4) Cefalosporinas de cuarta generación

- (a) La cefepima, provee una cobertura importante contra *Pseudomonas sp.*, así como otras bacterias **gramnegativas**.
- (b) La **ceftarolina fosamil** es un profármaco activo contra estafilococos resistentes a la meticilina que se usa para tratar infecciones cutáneas y la neumonía adquirida en la comunidad, tiene actividad limitada contra bacterias productoras de lactamasa β .

d. Efectos adversos e interacciones farmacológicas

- (1) Las cefalosporinas causan con mayor frecuencia **reacciones de hipersensibilidad** (2 a 5%); de 5 a 10% de las personas sensibles a la penicilina también presentan hipersensibilidad a las cefalosporinas.
- (2) Se observa intolerancia del alcohol (**similar a la del disulfiram**) con cefamandol y ceftriaxona.
- (3) Las cefalosporinas pueden causar trastornos hemorrágicos, que se previenen con la administración de vitamina K.
- (4) Las cefalosporinas pueden ser **nefrotóxicas** cuando se administran junto con diuréticos.
- (5) Estos agentes pueden causar **superinfección por microorganismos grampositivos u hongos**. Las cefalosporinas son la causa número uno de la **colitis por *C. difficile* adquirida en un hospital**, una infección que de manera potencial pone en riesgo la vida.

3. Otros fármacos lactámicos β

a. Aztreonamo

- (1) El aztreonamo es un monobactamo natural que carece del anillo tiazolidina **altamente resistente a las lactamasas β** .
- (2) El aztreonamo tiene **buena actividad contra organismos gramnegativos**, pero carece de ésta

contra anaerobios y microorganismos grampositivos.

- (3) Este agente no muestra **reactividad cruzada con la penicilina o las cefalosporinas** en cuanto a reacciones de hipersensibilidad.
- (4) El aztreonamo se administra por vía parenteral.
- (5) El aztreonamo es útil para diversos tipos de infecciones causadas por *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, y *P. mirabilis*.

b. Carbapenemos (imipenem cilastatina, ertapenemo, meropenemo, doripenemo)

- (1) Los carbapenemos son relativamente **resistentes a las lactamasas β** .
- (2) Los carbapenemos **no presentan resistencia cruzada con otros antibióticos**.
- (3) El imipenem se encuentra en el mercado como producto combinado de **imipenem/cilastatina**; la cilastatina es un inhibidor de la dehidropeptidasa I renal (que inactiva al imipenem)
- (4) Estos agentes son útiles para tratar las infecciones causadas por *S. aureus* productor de **penicililasa**, *E. coli*, especies de *Klebsiella* y *Enterobacter*, así como *H. influenzae*, entre otros. Son potentes agentes utilizados para las infecciones por especies de *Pseudomonas*.
- (5) Náusea, vómito, diarrea y exantemas, y a dosis más altas, las convulsiones, son sus efectos adversos más frecuentes, en particular del **imipenem**.

4. Otros inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana

a. Vancomicina, telavancina

- (1) La vancomicina **se une al extremo terminal del peptidoglucano en proceso de prolongación para detener ésta y su enlace cruzado, por inhibición de la transglucosilasa**; esto da como resultado menor actividad de membrana y aumento de la lisis celular. La telavancina tiene acciones similares a las de la vancomicina y también la daptomicina (ver más adelante).
- (2) La vancomicina es activa contra **microorganismos grampositivos**; se han comunicado cepas resistentes.
- (3) La vancomicina se usa en **infecciones graves por MRSA**, en pacientes alérgicos a las penicilinas y cefalosporinas y para tratar la **enterocolitis relacionada con antibióticos** (colitis por *C. difficile*). La telavancina se usa para tratar infecciones cutáneas.
- (4) La vancomicina penetra el LCR sólo en presencia de inflamación.
- (5) La vancomicina se administra por inyección lenta intravenosa en solución (IV) excepto para el tratamiento de enterocolitis, cuando se administra por vía oral.
- (6) La inyección rápida de vancomicina en solución puede causar reacciones anafilactoides y el **síndrome de “cuello rojo”** (rubor causado por la secreción de histamina).
- (7) Rara vez, las cifras altas de vancomicina pueden causar **ototoxicidad**, con alteración auditiva permanente, y también nefrotoxicidad.
- (8) La telavancina es un teratógeno potencial.

b. Bacitracina

- (1) La bacitracina inhibe la desfosfoliración y reutilización del fosfolípido requerido para la aceptación del pentapéptido ácido *N*-acetil murámico, bloque de construcción del complejo de peptidoglucano.
- (2) La bacitracina tiene mayor actividad contra bacterias **grampositivas**.
- (3) **Se usa sólo tópicamente** en combinación con **neomicina o polimixina** para infecciones menores.

c. Cicloserina

- (1) La cicloserina inhibe a la racemasa de alanina y la incorporación de alanina al pentapéptido péptidoglucano.
- (2) La cicloserina es activa contra **microbacterias y bacterias gramnegativas**.
- (3) Este agente se usa sólo como de segunda línea para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias y la tuberculosis (TB).
- (4) A dosis altas la cicloserina puede causar toxicidad grave del sistema nervioso central (SNC),

incluidas convulsiones y psicosis aguda.

d. Daptomicina

- (1) La daptomicina es un agente bactericida que se une a la membrana celular y la despolariza, con el resultado de una pérdida potencial de membrana y la muerte celular rápida.
- (2) Tiene acciones antibacterianas similares a las de la vancomicina.
- (3) Es activa contra cepas resistentes a vancomicina.
- (4) La daptomicina puede causar miopatía.

e. Fosfomicina

- (1) La fosfomicina inhibe la **enzima transferasa enolpiruvato**, y por lo tanto interfiere aguas abajo con la formación de la síntesis del ácido *N*-acetilmurámico, específica de la pared celular bacteriana.
- (2) Este agente oral es activo contra microorganismos tanto grampositivos como gramnegativos. Se utiliza para tratar **infecciones simples de las vías urinarias bajas**.

B. Inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas

1. Aminoglucósidos (figura 11-2)

a. Estructura y mecanismo de acción

- (1) Los aminoglucósidos **inhiben la síntesis de proteínas bacterianas**, son **bactericidas contra la mayor parte de los microorganismos aerobios gramnegativos**.
- (2) Los aminoglucósidos se difunden de manera pasiva a través de **conductos de porina** en la membrana externa de las bacterias aerobias gramnegativas. El transporte a través de la membrana interna requiere de captación activa, que depende del transporte de electrones (**sólo los microorganismos gramnegativos aerobios**), la llamada **fase I de transporte dependiente de la energía**.
- (3) Dentro de la célula estos agentes interactúan con las proteínas receptoras en la **subunidad 30S del ribosoma**. Esto “inmoviliza” al complejo de inicio y lleva a la construcción de monosomas; también produce errores de traducción.
- (4) Ocurre por lo general resistencia debido a enzimas bacterianas que inactivan a los fármacos. La resistencia contenida en plásmidos se transmite por conjugación.

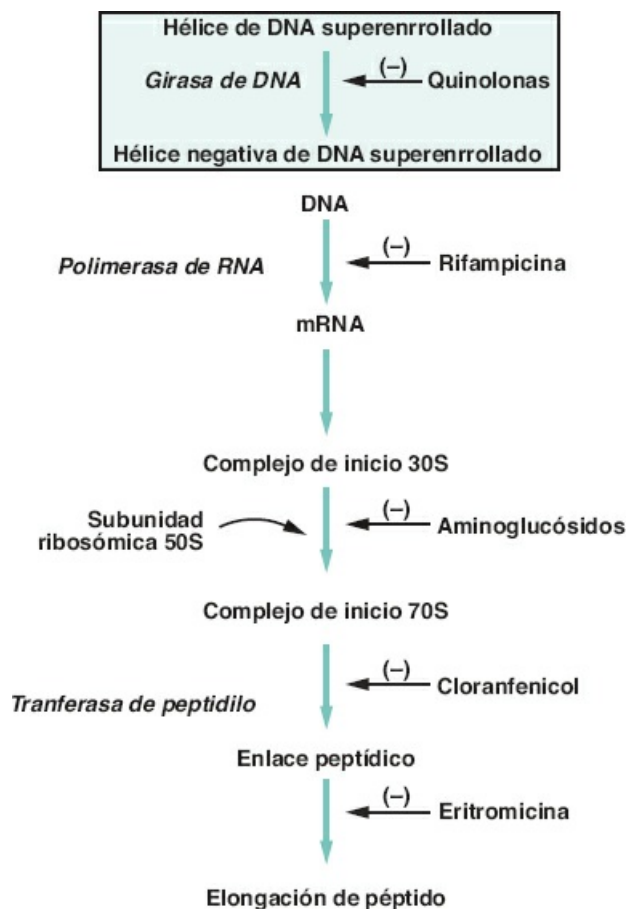


FIGURA 11-2. Acción antimicrobiana sobre la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas bacterianas.

b. Propiedades farmacológicas. Estos agentes no penetran al LCR.

c. Fármacos seleccionados y sus usos terapéuticos.

- (1) La utilidad de los aminoglucósidos ha disminuido en forma sustancial por su **espectro estrecho de actividad y su toxicidad**, así como la disponibilidad de otros agentes.
- (2) La **estreptomina** se utiliza en la actualidad sólo para la **peste** (*Yersinia pestis*), en casos graves de **brucelosis**, y como adyuvante del tratamiento de **infecciones por micobacterias** recalcitrantes.
- (3) **Gentamicina, tobramicina**
 - (a) Gentamicina y tobramicina son activas contra especies de *Enterobacter*, *Proteus indol* positivo, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, y *Serratia sp.*, entre otros microorganismos gramnegativos.
 - (b) Estos agentes a menudo **se usan sinérgicamente en combinación con antibióticos lactámicos β o vancomicina**, para infecciones graves que requieren una amplia cobertura.
- (4) La **amikacina** se usa para el tratamiento de las infecciones graves **por microorganismos gram-negativos**, en especial aquellos resistentes a gentamicina o tobramicina.
- (5) La **neomicina** y la **kanamicina** se **administran tópicamente para tratar infecciones menores de tejidos blandos** (a menudo en combinación con **bacitracina y polimixina**) o por vía oral (neomicina) para la **encefalopatía hepática** (los productos derivados de bacterias GI dan lugar a grandes cantidades de amoníaco, que normalmente se elimina por el hígado; el uso de la neomicina inactiva de manera temporal a la flora intestinal).
- (6) La **espectinomicina** tiene relación estructural con los aminoglucósidos y se administra por vía intramuscular como **alternativa terapéutica para la gonorrea aguda** o en pacientes hipersensibles a la penicilina o portadores de gonococos resistentes a ella.

d. Efectos adversos

- (1) Los aminoglucósidos tienen un **índice terapéutico estrecho**; puede ser necesario vigilar las concentraciones séricas e individualizar las dosis.
 - (2) Los aminoglucósidos son ototóxicos, con afección de la función vestibular (**estreptomina gentamicina y tobramicina**) o la coclear auditiva (**neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina**)
 - (3) Los aminoglucósidos, en particular **gentamicina neomicina y tobramicina**, son nefrotóxicos; producen necrosis tubular aguda que lleva a una disminución de la tasa de filtración glomerular y un aumento de la concentración de creatinina sérica y nitrógeno ureico. El daño suele ser reversible.
 - (4) En dosis altas estos agentes producen un bloqueo neuromuscular similar al del curare, con parálisis respiratoria. Son antídotos de este efecto el gluconato de calcio y la neostigmina
 - (5) Los aminoglucósidos rara vez causan reacciones de hipersensibilidad, excepto **espectinomicina y neomicina**, que cuando se aplican en forma tópica pueden causar dermatitis por contacto en hasta 8% de los pacientes.
2. **Tetraciclinas (tetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, tigeciclina)**
- a. **Estructura y mecanismo de acción**
 - (1) Las tetraciclinas son derivados de la naftacencarboxamida.
 - (2) Las tetraciclinas se unen en forma reversible a la **subunidad 30S** de los ribosomas bacterianos, lo que impide la unión del aminoacil-RNA al sitio aceptor en el complejo de mRNA-ribosoma, y la adición de aminoácidos al péptido en crecimiento, por lo que **inhibe la síntesis de proteínas bacteriana**; estos agentes son **bacteriostáticos**.
 - (3) La resistencia es mediada por plásmidos y producto, sobre todo, de menor capacidad de acumularse en las bacterias y de la producción de un inhibidor del sitio de unión de tetraciclinas. La resistencia a una tetraciclina confiere la resistencia a algunos congéneres, no a todos.
 - b. **Propiedades farmacológicas**
 - (1) Las tetraciclinas se absorben de manera variable, pero adecuada, del sistema GI; pueden también administrarse por vía parenteral; la **tigeciclina**, una excepción, se administra sólo IV. La absorción se altera por el contenido gástrico, en especial de leche y antiácidos
 - (2) Las tetraciclinas se distribuyen en los líquidos corporales; se pueden alcanzar cifras terapéuticas de minociclina en el cerebro y el LCR.
 - (3) La principal vía de eliminación de la mayor parte de las tetraciclinas es renal. **Doxiciclina y tigeciclina no se acumulan** y, por lo tanto, son las **tetraciclinas más seguras** para administrarse a individuos con **alteración de la función renal**.
 - (4) Muchas tetraciclinas presentan **recirculación enterohepática**.
 - c. **Espectro y usos terapéuticos**
 - (1) Las tetraciclinas son activas contra **ambos, microorganismos gramnegativos y grampositivos**, pero el uso de estos agentes está declinando por la resistencia creciente y la aparición de fármacos más seguros.
 - (2) Las tetraciclinas se usan de manera predominante para el tratamiento de **infecciones por rickettsias**, incluida la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, el cólera, la enfermedad de Lyme y las infecciones **causadas por especies de Chlamydia y Mycoplasma pneumoniae**. Estos agentes pueden ser útiles para el tratamiento del **acné vulgar inflamatorio**. También se usan en esquemas combinados para la eliminación de las infecciones causadas por **Helicobacter pylori**.
 - (3) La **demeclociclina** se usa en casos refractarios del “**síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (ADH)**”. Interfiere con la acción de la ADH en el conducto colector renal por alteración de la generación del AMP cíclico.
 - (4) La **tigeciclina** tiene amplio espectro de actividad y contra muchos microorganismos resistentes a la tetraciclina.
 - d. **Efectos adversos**
 - (1) Las tetraciclinas producen malestares GI, que incluyen náusea, vómito y diarrea.

- (2) A dosis altas, la mayor parte de las tetraciclinas puede causar **daño hepático**, en particular en las embarazadas.
- (3) Cuando expuestos a una luz ultravioleta fuerte, como la luz solar, estos agentes, en particular la **demeclociclina**, pueden causar **reacciones dermatológicas**.
- (4) Las tetraciclinas pueden formar complejos con el calcio en el hueso. Los niños de 6 meses a 5 años de edad que reciben tetraciclinas pueden presentar **decoloraciones dentales**. Estos agentes también **retrasan el crecimiento óseo en los recién nacidos**.
- (5) Las tetraciclinas pueden causar superinfección por estafilococos o clostridios resistentes, como resultado de la alteración de la ecología GI; estas circunstancias pueden poner en riesgo la vida.

3. **Cloranfenicol**

a. **Estructura y mecanismo de acción** (ver figura 11-2)

- (1) El cloranfenicol **inhibe la síntesis de proteínas bacterianas** por unión a la **subunidad 50S ribosomal** de la bacteria, que impide la acción de la transferencia del peptidilo y, por lo tanto, la incorporación de aminoácidos a los péptidos recién formados. En concentraciones altas, inhibe la síntesis de proteínas mitocondriales en eucariotas.
- (2) Ocurre resistencia por la producción de una **acetiltransferasa** codificada por plásmido, **capaz de inactivar al fármaco**.

b. **Propiedades farmacológicas**

- (1) El cloranfenicol se absorbe con rapidez y distribuye en los líquidos corporales.
- (2) Se pueden obtener cifras terapéuticas en el LCR.
- (3) Se usa un profármaco inactivo, el **succinato de cloranfenicol**, para administración parenteral; una vez absorbido se hidroliza por las esterasas plasmáticas.
- (4) El cloranfenicol inhibe a las isoenzimas en P-450 (CYP).

c. **Usos terapéuticos**

- (1) El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático de alto espectro, activo contra la mayor parte de los **microorganismos gramnegativos**, muchos **anaerobios**, **clostridios**, **clamidias**, **micoplasmas**, y **rickettsias**. Sin embargo, debido al potencial de **efectos adversos** graves, y a veces fatales, el uso de este agente se limita al tratamiento de infecciones que no pueden resolverse con otros fármacos, e incluyen **fiebre tifoidea** (aunque la resistencia sea un problema creciente), **meningitis** por *H. influenzae* en pacientes alérgicos a las penicilinas y cefalosporinas más recientes, y algunos ejemplos de infecciones causadas por **cepas resistentes a la ampicilina**.
- (2) El cloranfenicol también se usa para el tratamiento de ciertas **infecciones encefálicas por anaerobios** (en especial por *B. fragilis*) en combinación con **penicilina**, como una alternativa de la tetraciclina para el tratamiento de las enfermedades por rickettsias y tópicamente para las **infecciones oculares**.

d. **Efectos adversos**

- (1) El cloranfenicol produce **supresión de la médula ósea**, con el resultado de pancitopenia, que puede llevar a una **anemia aplásica irreversible**. Este efecto tiene baja incidencia (1:30 000) pero conlleva una **elevada tasa de mortalidad**. El cloranfenicol también produce **anemia hemolítica** en los pacientes con cifras bajas de la **deshidrogenasa de glucosa 6- fosfato**.
- (2) El cloranfenicol causa **reticulocitopenia**, tal vez como resultado de la inhibición de la síntesis mitocondrial de proteínas.
- (3) Los neonatos que reciben dosis grandes de cloranfenicol desarrollan el **síndrome del niño gris**, resultado de lo inadecuado de los sistemas de conjugación de citocromo P-450 y ácido glucurónico para detoxificar el fármaco. Las cifras elevadas de cloranfenicol en plasma pueden causar un síndrome similar al del choque y una disminución en la circulación periférica; la incidencia de mortalidad relacionada es alta (40%).
- (4) La inhibición de las isoenzimas del citocromo P-450 por el cloranfenicol puede causar concentraciones elevadas y tóxicas de otros fármacos.

4. **Eritromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina**

a. **Estructura y mecanismo de acción** (ver figura 11-2)

- (1) La eritromicina **inhibe la síntesis de proteínas** por su unión irreversible a la **subunidad 50S ribosómica** bacteriana. Inhibe la translocación de aminoácidos y la formación de complejos de inicio. Suele ser bacteriostática, pero a concentraciones mayores resulta bactericida.
- (2) La resistencia es codificada por plásmidos y prevalente en casi todas las cepas de estafilococos, y hasta cierto grado, en los estreptococos. Se debe principalmente a un aumento del **eflujo activo o protección ribosómica** por aumento de la producción de metilasas.

b. **Propiedades farmacológicas**

- (1) La eritromicina es inactivada por el ácido gástrico y, por lo tanto, se administra en comprimidos con **cubierta gastrorresistente**.
- (2) La eritromicina se distribuye en todos los líquidos corporales, excepto los del encéfalo y el LCR.

c. **Usos terapéuticos**

- (1) La eritromicina es activa contra los **microorganismos grampositivos**.
- (2) Este agente es útil como sustituto de la penicilina en los **pacientes hipersensibles a ella**.
- (3) La eritromicina es el fármaco de mayor eficacia contra la **enfermedad del legionario** (*Legionella pneumophila*); también es útil para el tratamiento de **sífilis, infecciones por *M. pneumoniae*, especies de *Corynebacterium* (p. ej., difteria), y *Bordetella pertussis* (tos ferina)**. La azitromicina se usa con frecuencia para **neumonía “ambulatoria” y sinusitis adquiridas en la comunidad**.
- (4) La claritromicina o la azitromicina tienen eficacia en el tratamiento de las **infecciones diseminadas por el complejo intracelular de *Mycobacterium avium* en los pacientes con SIDA con esquema múltiple**.

d. **Efectos adversos**

- (1) La eritromicina y otros macrólidos causan disfunción GI (la claritromicina menos) pero rara vez producen efectos adversos graves; la forma oral de eritromicina puede causar **hepatitis colestásica alérgica**, fácilmente reversible mediante el cese de su administración.
- (2) La eritromicina conlleva una incidencia elevada de **tromboflebitis** cuando se administra por vía IV.
- (3) La eritromicina y la claritromicina inhiben el **metabolismo hepático de warfarina, fenitoína** y otros fármacos **mediado por el citocromo P450**, lo que tal vez lleve a una acumulación tóxica. La azitromicina carece de esta actividad.

5. **Clindamicina**

- a. Actúa de forma similar a la eritromicina.
- b. La clindamicina se puede administrar por vía oral y es bien distribuida en los líquidos corporales, excepto en el LCR.
- c. El uso de la clindamicina se limita al tratamiento alternativo de los abscesos relacionados con microorganismos anaerobios, como *B. fragilis*. Se utiliza para pacientes odontológicos con cardiopatía ventricular para **profilaxis de la endocarditis**. Los preparados tópicos del fármaco se usan para tratar el acné.
- d. La clindamicina produce **diarrea**, que se observa hasta en 20% de los individuos. Ocurre **colitis pseudomembranosa** potencialmente grave, como resultado de la superinfección por clostridios resistentes.

C. **Inhibidores del metabolismo bacteriano**

1. **Sulfonamidas: sulfisoxazol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadiazina argéntica, sulfasalazina, mafenida, pirimetamina, trimetoprima/sulfadoxina, trimetoprima, y trimetoprima/sulfametoxazol**

a. **Estructura y mecanismo de acción** (figura 11-3)

- (1) Las sulfonamidas son análogos estructurales del ácido *para*-aminobenzoico (PABA). En consecuencia, compiten con el PABA bacteriano endógeno para **inhibir la actividad de la sintetasa de dihidropteroato** e impiden la síntesis de **ácido dihidrofólico**, indispensable para la producción de ácidos nucleicos (purinas y pirimidinas) y aminoácidos y, por lo tanto, la

proliferación bacteriana. Las sulfonamidas son **bacteriostáticas**.

- (2) Las sulfonamidas rara vez se usan como monoterapia por la aparición de cepas de bacterias resistentes. Sin embargo, **sulfadoxina y sulfametoxazol** en combinación con pirimetamina y trimetoprima, respectivamente, agentes que inhiben de manera anterógrada a la **reductasa de dihidrofolato** (figura 11-3), dan lugar a una actividad inhibitoria sinérgica **bactericida**, útil en clínica.

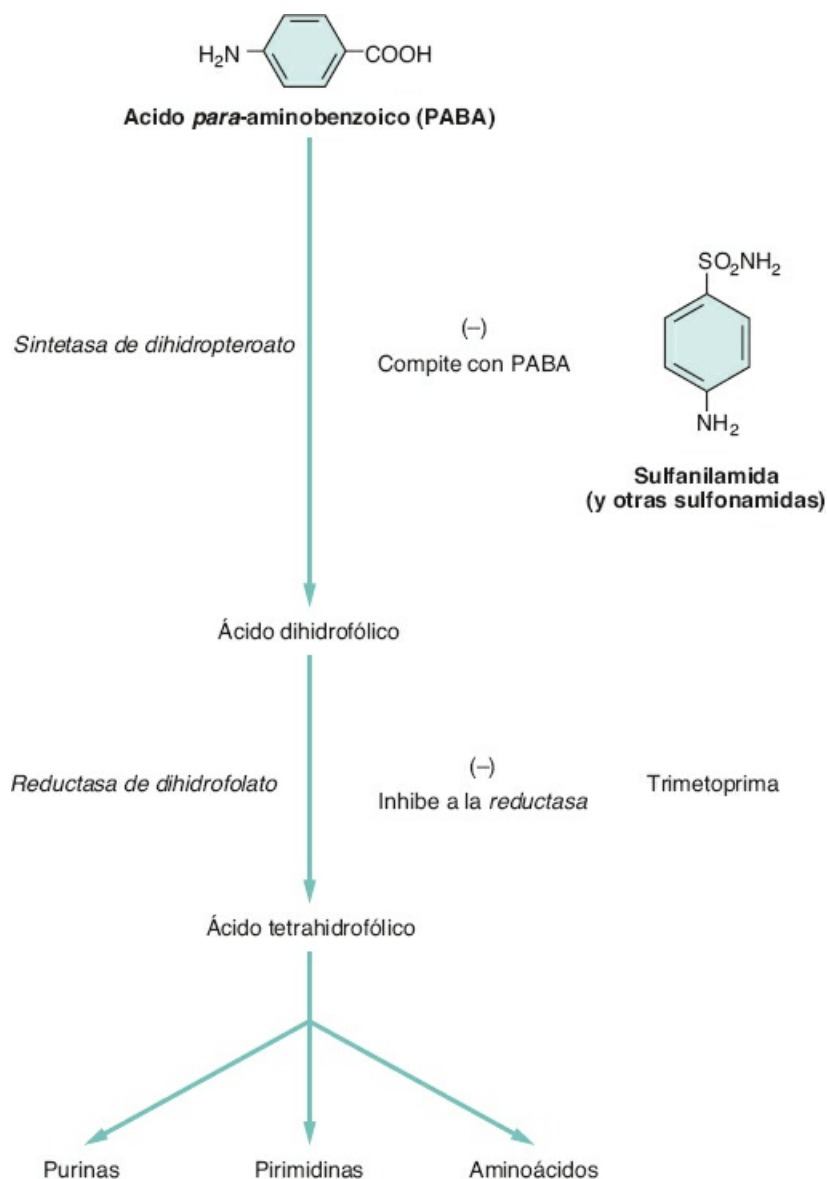


FIGURA 11-3. Inhibición de la síntesis del ácido tetrahidrofólico por sulfonamidas y trimetoprima.

b. Propiedades farmacológicas. La mayor parte de las sulfonamidas se absorbe bien del sistema GI y penetra con rapidez al LCR.

c. Espectro y usos terapéuticos

- (1) Las sulfonamidas inhiben tanto a microorganismos **gramnegativos como grampositivos**. Se usan en combinación con trimetoprima o pirimetamina para tratar las **infecciones de vías urinarias (*E. coli*)**, **nocardiosis (*Actinomyces sp.*)**, y **toxoplasmosis**, además de cómo profilaxis bacteriana de la **otitis media recurrente**.
- (2) La trimetoprima sola, o en combinación con sulfametoxazol, se usa para tratar **infecciones de vías urinarias no complicadas**, en especial aquellas asociadas con el uso de sondas a permanencia; **prostatitis bacterianas**; **infecciones GI (en particular las shigelosis)**; y la

diarrea del viajero.

- (3) La trimetoprima con el sulfametoxazol se usa también para la **profilaxis de la infección por PCP** (*Pneumocystis jirovecii*) en pacientes con infección por VIH/SIDA y en aquellos que están bajo tratamiento inmunosupresor. También se usa para el **tratamiento real de la infección por PCP a dosis más altas.**
- (4) El agente combinado **sulfadoxina/pirimetamina** se usa como alternativa terapéutica para el **paludismo** por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina.
- (5) Las **sulfonamidas de malabsorción**, como la **sulfasalazina**, se usan para tratar la **colitis ulcerativa** y la **enteritis regional.**
- (6) Las **sulfonamidas de uso tópico**, como la sulfadiacina argéntica se usan para el tratamiento de **infecciones de heridas y quemaduras.**

d. Efectos adversos

- (1) Las sulfonamidas producen reacciones de **hipersensibilidad** (exantemas, fiebre, y eosinofilia) en casi 3% de los individuos que reciben dosis orales.
- (2) Las sulfonamidas rara vez causan el **síndrome de Stevens-Johnson**, una forma infrecuente, pero fatal, de eritema multiforme asociada con lesiones de piel y membranas mucosas.
- (3) Las sulfonamidas producen náusea y vómito; también en ocasiones causan fotosensibilidad y reacciones de enfermedad del suero.
- (4) Los pacientes con deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato son más susceptibles a los efectos adversos, que se manifiestan principalmente como **anemia hemolítica aplásica.**
- (5) Las sulfonamidas pueden producir **querníctero** en los neonatos, por el desplazamiento de la bilirrubina de sus sitios de unión a la albúmina sérica.
- (6) Las sulfonamidas pueden potenciar los efectos de otros fármacos, como anticoagulantes orales, sulfonilureas, y anticonvulsivos hidantoínicos, tal vez por su desplazamiento de la albúmina.

D. Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos

1. Rifampicina

- a. La rifampicina **inhibe la síntesis de RNA** por unión selectiva a la subunidad β de la polimerasa de RNA bacteriana dependiente del DNA (ver figura 11-2).
- b. Es ampliamente distribuida, incluso al LCR.
- c. La rifampicina es activa contra **la mayor parte de los microorganismos grampositivos, *Neisseria* sp. y micobacterias**, incluida *M. tuberculosis* (en combinación con otros fármacos, como la **isoniacida**). También se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones por **micobacterias atípicas**, incluyendo *M. leprae*. La rifampicina también se utiliza de manera **profiláctica para la meningitis** por meningococos o *H. influenzae*.
- d. Ocurre resistencia rápidamente por la menor afinidad a la polimerasa de RNA.
- e. Los efectos adversos de la rifampicina incluyen náusea y vómito, dermatitis y **decoloración rojo-naranja de las heces, la orina, las lágrimas y el sudor.**
- f. La rifampicina induce enzimas microsómicas hepáticas y **aumenta el metabolismo de otros fármacos**, como anticoagulantes, anticonceptivos y corticoesteroides.

2. Agentes de unión al DNA

a. Nitrofurantoína

- (1) La nitrofurantoína causa daño al DNA bacteriano por un mecanismo desconocido; es **bacteriostática.**
- (2) La nitrofurantoína se concentra en la orina y se usa en forma exclusiva como **antiséptico de vías urinarias** contra *E. coli*. Otras bacterias gramnegativas de las vías urinarias suelen ser resistentes.
- (3) Los efectos adversos de la nitrofurantoína incluyen náusea y vómito, cefalea, **anemia hemolítica** en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa, y neumonitis aguda; este agente **da coloración parda a la orina.**

b. Fluoroquinolonas

- (1) Estos agentes, **ciprofloxacino, norfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, lomefloxacina y gemifloxacina**, son análogos fluorados del **ácido nalidíxico**, que ahora rara vez se usa.
- (2) Las fluoroquinolonas inhiben a la **girasa (topoisomerasa II de DNA)** y, por lo tanto, impiden el superenrollamiento del DNA en las **bacterias gramnegativas**. También inhiben a la **topoisomerasa IV** en los microorganismos grampositivos, y así, interfieren con la separación del DNA cromosómico replicado. Son bactericidas.
- (3) **Ciprofloxacino, ofloxacina, levofloxacina y lomefloxacina** tienen elevada actividad contra bacterias gramnegativas y una moderada contra las grampositivas. **Moxifloxacina y gemifloxacina** tienen actividad todavía mayor contra los microorganismos grampositivos.
- (4) Las quinolonas se concentran en la orina; son útiles para las infecciones de vías urinarias y las causadas por *N. gonorrhoeae* (excepto **ciprofloxacino y levofloxacina**) o **estafilococos resistentes a la meticilina**, así como para las infecciones de vías respiratorias altas y bajas (**levofloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina**) por micoplasmas, legionelas y clamidias, entre otros. La **ofloxacina** se usa para la **otitis media** en forma tópica (gotas óticas). El **ciprofloxacino** se usa contra infecciones por *Bacillus anthracis*.
- (5) La resistencia y su forma cruzada se deben a mutaciones puntuales en la enzima diana o a cambios en la permeabilidad del microorganismo a los fármacos.
- (6) Los efectos adversos incluyen náusea y vómito, dolor GI, exantema, y fiebre. Se ha comunicado **toxicidad del cartílago** y, por lo tanto, estos agentes no debían usarse en los niños y adultos jóvenes.

E. Polimixinas, mupirocina

1. La polimixina es un polipéptido que actúa como detergente para **alterar las funciones de la membrana celular de las bacterias gramnegativas** (bactericida).
2. La polimixina conlleva **nefrotoxicidad y neurotoxicidad sustanciales** y, por lo tanto, sólo es para uso oftálmico,ótico o tópico.
3. La polimixina B a menudo se aplica como ungüento tópico en combinación con bacitracina, neomicina, o ambas.
4. **La mupirocina** se usa por vía tópica y profilácticamente para infecciones por *S. aureus*, como en el **impétigo**.

F. Metronidazol

1. El metronidazol, un profármaco, es **bactericida** contra la mayor parte de las **bacterias anaerobias** así como otros microorganismos, incluidos los **parásitos protozoarios anaerobios**.
2. Se ha propuesto que un producto intermedio en la reducción del metronidazol por las bacterias anaerobias y protozoarios, se une al DNA y las proteínas de transporte de electrones y, por lo tanto, **inhibe la síntesis de ácidos nucleicos**.
3. Este agente se usa para muchas infecciones por anaerobios (p. ej., *Trichomonas vaginalis*, colitis por *C. difficile*) solo o como parte de un esquema de cobertura múltiple.
4. El metronidazol tiene un efecto **similar al del disulfiram**; por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de alcohol. Se observa neuropatía con el uso a largo plazo.

G. Agentes usados contra microorganismos resistentes a la vancomicina

1. La **daptomicina** es un agente bactericida con un espectro de actividad similar al de la vancomicina. Se usa para tratar infecciones complicadas causadas por **MRSA, VRE** (enterococos resistentes a la vancomicina), **MRSE** (*S. epidermidis*), y *Streptococcus pyogenes*. Puede causar **miopatía**.
2. La **linezolid**, que se une de manera exclusiva al RNA ribosomal 23S de la subunidad 50S para inhibir la síntesis de proteínas, se usa para tratar infecciones graves causadas por MRSA y VRE, así como las debidas a *S. pneumoniae* **resistente a fármacos múltiples**. Se ha utilizado con éxito para tratar la **osteomielitis estafilocócica**. Puede ocurrir **trombocitopenia** con el uso de este agente. En combinación con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina puede precipitar el **síndrome serotoninérgico**.
3. Un producto combinado de **quinupristina y dalfopristina** se administra por vía IV para tratar

infecciones graves causadas por **VRE, MRSA y estreptococos resistentes a fármacos múltiples**. Como **clindamicina y eritromicina**, se une a la subunidad ribosómica 50S y es **bactericida** para la mayor parte de los microorganismos. Inhibe a la CYP 3A4 y puede influir en el metabolismo de una amplia variedad de fármacos. Sus efectos adversos incluyen un complejo de artralgia-mialgia.

III. AGENTES CONTRA LAS MICOBACTERIAS (tabla 11-3)

A. Fármacos ideales usados en el tratamiento de la TB

1. Isoniacida (INH)

a. Estructura y mecanismo de acción

- (1) Es un análogo de la piridoxina (vitamina B₆).
- (2) La INH es un **profármaco** que se activa en *M. tuberculosis* por la acción de la KatG, una peroxidasa-catalasa. El metabolito activo disminuye la síntesis de la **pared celular de las micobacterias**. Lo hace por inhibición de la enzima enoil-ACP reductasa, requerida para la síntesis de ácido micólico, que es exclusivo de las micobacterias.

b. Propiedades farmacológicas

- (1) La INH **penetra a casi todos los líquidos corporales y se acumula en las lesiones con caseificación**. Ingresa a las células hospedadoras y tiene acceso a formas de micobacterias intracelulares.
- (2) Es activa contra *Mycobacterium tuberculosis*, pero no tiene actividad contra la mayor parte de las micobacterias atípicas.
- (3) La INH no muestra resistencia cruzada con otros fármacos antituberculosos de primera línea.
- (4) Es acetilada en el hígado, la acetilisoniacida se elimina más rápido que la isoniacida. La tasa de acetilación de INH está determinada genéticamente ("**acetiladores rápidos**") y ("**acetiladores lentos**").

c. Usos terapéuticos

- (1) La INH **se administra en combinación** con uno (rifampicina) y a veces dos (rifampicina, piracinamida) o más fármacos de primera línea diferentes, para contrarrestar la aparición de resistencia (ver más adelante), debida con mayor frecuencia a mutaciones que dan como resultado la menor conversión de INH al metabolito activo.
- (2) Para **profilaxis** la INH se usa sola.

d. Efectos adversos

- (1) La INH puede producir reacciones alérgicas, incluidos exantema o fiebre en hasta 2% de los pacientes.
- (2) Los metabolitos de INH pueden ser hepatotóxicos; los individuos acetiladores rápidos son más susceptibles. Se observa **hepatotoxicidad** con ictericia en hasta 3% de los individuos mayores de 35 años.
- (3) La INH puede inhibir la cinasa de piridoxal de los mamíferos. Las concentraciones séricas altas de este agente pueden dar lugar a una **neuropatía periférica**; los individuos acetiladores lentos se vuelven más susceptibles. Este efecto se hace mínimo por la administración de **piridoxina**.
- (4) La isoniacida inhibe el metabolismo de otros fármacos, en especial el de la difenilhidantoína.

2. Rifampicina, rifapentina, rifabutina

a. Estructura y mecanismo de acción

- (1) La rifampicina de manera selectiva **inhibe a la subunidad β de la polimerasa de RNA** de los microorganismos **dependiente del DNA** para impedir el inicio de síntesis de RNA. Casi todas las **micobacterias atípicas** son sensibles. Ocurre resistencia muy rápido, un cambio de afinidad de la polimerasa, cuando el fármaco se usa solo.
- (2) La **rifampicina** se usa en combinación con **isoniacida y piracinamida** (ver más adelante) y

también **profilácticamente** para la exposición a **meningococos** y ***H. influenzae***.

(3) La **rifampicina** y la **rifabutina** son análogos de la rifampicina y su farmacología es similar.

t a b l a 11-3 Principales usos de los fármacos antibacterianos y antimicóticos		
Fármaco	Principales microorganismos	Fármacos alternativos
Penicilina	Todos los cocos grampositivos aerobios (excepto estafilococos resistentes a metilicina y productores de penicilinasa, gonococos productores de penicilinasa y <i>Streptococcus faecalis</i> ; especies de leptopirias; <i>Treponemas</i> (sífilis, pian [frambesia]); todos los microorganismos anaerobios grampositivos (peptococos, peptostreptococos, clostridios) y gramnegativos (excepto <i>B. fragilis</i>).	Ampicilina o tetraciclina, amoxicilina/ácido clavulánico, ticarcilina/ácido clavulánico, cloranfenicol o eritromicina ^a
Penicilinas resistentes a penicilinasa	Estafilococos productores de penicilinasa	Vancomicina o cefalosporinas
Vancomicina	Estafilococos resistentes a la metilicina	Daptomicina
Ampicilina	Estafilococos productores de penicilinasa, <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>	Penicilina y aminoglucósidos o vancomicina
Aminoglucósidos	Coliformes (<i>E. coli</i> , especies de <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , y <i>Proteus</i>)	Cefalosporina de tercera generación, trimetoprima/sulfametoxazol, o penicilina de espectro ampliado ^a
Aminoglucósidos y penicilina de espectro ampliado (doble cobertura)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cefalosporina de tercera generación
Tetraciclina	Especies de <i>Brucella</i> , <i>Campilobacter</i> , <i>Yersinia pestis</i> (peste), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia), especies de <i>Vibrio</i> , <i>Pseudomonas pseudomallei</i> y <i>mallei</i> , especies de <i>Borrelia</i> (fiebre recurrente), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , clamidias, rickettsias	Estreptomicina, eritromicina, cloranfenicol, o trimetoprima/sulfametoxazol
Cloranfenicol	Especies de <i>Salmonella</i> , <i>Haemophilus sp.</i>	Trimetoprima/sulfametoxazol, Ampicilina o cefalosporina de tercera generación
Eritromicina	<i>Legionella sp.</i>	
Trimetoprima/sulfametoxazol	<i>E. coli</i> , PCP	
Sulfonamidas	Especies de <i>Nocardia</i>	
Metronidazol	<i>B. fragilis</i> , <i>C. difficile</i>	
Isoniacida (y rifampicina, etambutol, o ambos)	<i>M. tuberculosis</i> y <i>Mycobacterium sp.</i> atípicas	
Dapsona (y rifampicina)	<i>M. leprae</i>	
Anfotericina B	<i>Candidosis</i> , <i>torulopsis</i> , coccidioidomycosis, histoplasmosis, aspergilosis y mucormycosis	
Anfotericina B y flucitosina	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
Ketoconazol	Blastomycosis, paracoccidioidomycosis y esporotricosis	

^a La selección de un fármaco particular depende de la sensibilidad del microorganismo individual.

b. Propiedades farmacológicas

- (1) La **rifampicina** se absorbe por vía oral. Ingresa a la circulación enterohepática e induce microsomas hepáticos que **disminuyen** las semividas de otros fármacos, como los **anticonvulsivos**.
- (2) Los efectos adversos son menores; incluyen náusea y vómito, fiebre, ictericia, y un color naranja de la orina y otras excretas.

3. Etambutol

a. Estructura y mecanismo de acción

- (1) El etambutol inhibe a las **transferasas de arabinosilo**, involucradas en la biosíntesis de la pared

celular

(2) El etambutol es específico de *M. tuberculosis* y *M. Kansasii*

b. **Uso terapéutico.** El etambutol se administra por vía oral en **combinación con isoniacida** para limitar la aparición de resistencia.

c. **Efectos adversos**

(1) El etambutol produce **trastornos visuales**, producto de la **neuritis retrobulbar reversible**, y trastornos GI menores. Puede requerirse el ajuste de dosis por insuficiencia renal.

(2) Disminuye la secreción de urato y puede precipitar una crisis de gota.

4. **La estreptomycin** se administra en ocasiones por vía parenteral en **combinación con otros agentes antimicrobacterianos**; puede ser parte de esquemas de fármacos múltiples para tratar infecciones por cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*.

5. **Piracinamida**

a. La piracinamida es un **profármaco** que se convierte al ácido piracínico, que **inhibe la función de la célula micobacteriana**.

b. La piracinamida es inactiva a pH neutro, pero inhibe a los bacilos de la tuberculosis en los fagosomas ácidos (pH 5) de los macrófagos.

c. La **hepatotoxicidad** es el principal efecto adverso, con ictericia ocasional y, rara vez, la muerte. Inhibe la excreción de urato y puede precipitar una crisis aguda de gota.

d. La piracinamida actúa principalmente sobre **bacilos de tuberculosis extracelulares**.

B. **Fármacos de segunda línea usados en el tratamiento de la tuberculosis**

1. **Ácido paraaminosalicílico (PAS)**

a. El ácido *paraaminosalicílico* es un análogo de PABA; actúa de manera similar a las sulfonamidas, pero solo **penetra a las micobacterias**.

b. El ácido *paraaminosalicílico* produce trastornos GI.

2. **Etionamida**

a. La etionamida, como la isoniacida, bloquea la **síntesis de ácido micólico**. Aparece resistencia con rapidez, pero no la hay de tipo cruzado con INH.

b. La etionamida **se tolera mal**; por lo general, produce trastornos GI graves. Sin la administración concomitante de piridoxina, es posible que se presenten neuropatías. No es rara la hepatotoxicidad.

3. **Cicloserina**

a. La cicloserina es un análogo de la D-alanina que **inhibe la biosíntesis de la pared celular**.

b. La cicloserina causa **toxicidad del SNC**, incluidas convulsiones y neuropatía periférica; el uso de alcohol aumenta la posibilidad de que ocurran convulsiones. La piridoxina, cuando se administra junto con cicloserina, disminuye la incidencia de neuropatías.

4. **Otros agentes.** Los de administración parenteral, oral, o ambas, incluyen a **fluoroquinolonas, amikacina y capreomicina**, inhibidores de la síntesis de proteínas. Estos agentes usados en combinación con otros fármacos activos se utilizan para tratar la TB resistente a fármacos múltiples.

5. **Esquemas farmacológicos de uso frecuente para la TB.** En general, se usan **esquemas semestrales** para pacientes con cultivo positivo de TB. El esquema consta de **INH, rifampicina, piracinamida y etambutol**. Los cuatro agentes se usan todos durante los 2 meses iniciales. La fase de continuación es de 4 meses y consta sólo de los primeros dos fármacos. Esta fase se extiende por un semestre adicional en los pacientes con lesiones cavitarias cuando acudieron al médico o a en la radiografía de tórax de seguimiento, o que tienen cultivo positivo en el punto temporal de 2 meses. Se pueden usar **agentes de segunda línea** (p. ej., fluoroquinolonas, cicloserina y amikacina) cuando hay resistencia a los agentes de primera línea.

C. **Fármacos usados en el tratamiento de infecciones causadas por *Mycobacterium leprae* (lepra)**

1. **Dapsona**

a. La dapsona tiene relación estructural con las sulfonamidas; **inhibe de manera competitiva la sintetasa de dihidropteroato para impedir la biosíntesis de ácido fólico**.

- b. La dapsona es más eficaz contra *M. leprae* que contra *M. tuberculosis*; también se usa como **agente de segunda línea** en el tratamiento de la neumonía por **especies de *Pneumocystis*** en pacientes con SIDA.
- c. Es posible que el tratamiento requiera desde varios años hasta toda la vida; la dapsona se usa a menudo de manera inicial en **combinación con rifampicina y clofazimina**, para retrasar la aparición de resistencia. La **clofazimina**, un colorante, puede cambiar el color de la piel.
- d. La dapsona produce hemólisis, metahemoglobinemia, náusea, exantema y cefalea.

D. Fármacos usados contra micobacterias atípicas

- 1. Las micobacterias atípicas no transmisibles incluyen *M. kansasii*, *M. marinum*, **el complejo de *M. avium***, *M. scrofulaceum*, y otras. Contribuyen con casi 10% de las infecciones por micobacterias en Estados Unidos.
- 2. Se utiliza una combinación de **rifampicina, etambutol e isoniazida para el tratamiento de las infecciones por *M. kansasii***.
- 3. El **MAC (complejo de *M. avium*)** incluye a *M. avium* y *M. intracelulare*, que causan enfermedad diseminada en las **etapas tardías del SIDA**. Se usa en combinación con otros agentes, p. ej., **claritromicina, etambutol y ciprofloxacino**, para prevenir la aparición de resistencia. El tratamiento para esta infección suele ser **por toda la vida**.

IV. AGENTES ANTIMICÓTICOS (ver tabla 11-3)

A. Fármacos que afectan a las membranas micóticas

1. Anfotericina B

- a. **Estructura y mecanismo de acción.** La anfotericina B es un antibiótico que se une al ergosterol, un componente importante de las membranas celulares de los hongos. Forma “poros de anfotericina” que alteran la estabilidad de la membrana y permiten el **escape del contenido celular**. Las bacterias no son susceptibles porque carecen de ergosterol. La anfotericina B se une al colesterol de los mamíferos con una afinidad mucho menor, pero esta acción puede explicar algunos de sus efectos adversos.
- b. **Propiedades farmacológicas.** La anfotecina B se absorbe mal del sistema GI; es eficaz por esta vía sólo en las infecciones micóticas GI. La anfotericina B suele administrarse por vía IV como fórmula oleosa; tiene mala penetración al SNC, pero puede administrarse por vía intratecal para infecciones del SNC que no responden a otros agentes.
- c. **Usos terapéuticos**
 - (1) La anfotericina B tiene el espectro de actividad más amplio. Se usa para tratar **infecciones tópicas** y antes de cambiar a un agente menos tóxico, se utiliza para el tratamiento inicial de las infecciones micóticas sistémicas graves, incluidas las causadas por *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillus sp.*, y *Sporothrix schenckii*.
 - (2) En algunos casos el tratamiento combinado con **flucitosina** es ventajoso para la meningitis por criptococos.
- d. **Efectos adversos**
 - (1) Los efectos adversos de la anfotericina B son significativos; el agente causa **escalofrío y fiebre** en 50% de los pacientes y **alteración de la función renal**, que puede ser irreversible en 80%.
 - (2) La anfotericina B también puede producir anafilaxia, trombocitopenia, dolor intenso y convulsiones.

2. Itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, clotrimazol, voriconazol y otros

a. Propiedades generales

- (1) Estos agentes son azoles, que inhiben selectivamente la desmetilación de esteroides mediada por el citocromo P-450, de lanosterol a ergosterol, en las membranas micóticas. La afinidad de la enzima

de mamíferos dependiente de P-450 es significativamente menor.

- (2) Estos agentes son antimicóticos de amplio espectro; también inhiben a muchas bacterias grampositivas y algunos protozoarios.

b. Itraconazol

- (1) El itraconazol ha sustituido al **ketoconazol** para el tratamiento de todas las micosis, excepto cuando el costo es un factor. Se utiliza **tópicamente** para las **infecciones por dermatofitos** y la candidosis mucocutánea, así como champú para la **dermatitis seborreica**.
- (2) El itraconazol se puede administrar por vía oral o tópica. También se usa de manera sistémica para algunas micosis. No penetra al LCR.
- (3) El itraconazol es el fármaco ideal para tratar la **blastomicosis diseminada**; es muy útil en el tratamiento de la **histoplasmosis** y también para la paracoccidioidomicosis.
- (4) La **inhibición del metabolismo del citocromo P-450 (CYP3A4)** aumenta o disminuye el metabolismo de muchos fármacos, lo que puede causar toxicidades graves.
- (5) El itraconazol causa con mayor frecuencia **malestar gástrico** (en 3 a 20% de los pacientes). Se presentan prurito, exantema y cefalea en 1% de los pacientes.

c. Miconazol, clotrimazol, nistatina, econazol, oxiconazol, sulconazol, sertaconazol, butoconazol, terconazol

- (1) **Miconazol y clotrimazol** (y otros) están disponibles para aplicación **tópica**. Son útiles para muchas **infecciones por dermatofitos**, incluidas **tiña de pies, otras tiñas y las candidosis cutánea y vulvovaginal**.
- (2) La **nistatina** se usa dermatológicamente para las **infecciones de piel, membranas mucosas y sistema digestivo por especies de *Candida***.

d. Fluconazol

- (1) El fluconazol está disponible para administración IV u oral.
- (2) Es útil para la **candidosis** orofaríngea, nasofaríngea y sistémica. El fluconazol también penetra al LCR y es el fármaco ideal para el tratamiento a corto plazo y de mantenimiento de la **meningitis criptocócica** y el de la **histoplasmosis diseminada y la coccidioidomicosis**.
- (3) Los efectos adversos incluyen náusea y vómito, diarrea y alopecia reversible.
- (4) El fluconazol **inhibe a la CYP3A4 y la CYP2C9** y aumenta las cifras plasmáticas de numerosos otros fármacos.

e. Voriconazol, posaconazol

- (1) Entre otras actividades, el voriconazol y posaconazol tienen aprobación de uso para la **aspergilosis invasiva**.
- (2) **Inhiben** varias enzimas hepáticas del **citocromo P-450** y disminuyen de manera significativa la eliminación de numerosos fármacos.
- (3) Se informa de un trastorno visual breve con el voriconazol, pero no con el posiconazol. La dermatitis es frecuente con el voriconazol.

B. Otros agentes antimicóticos

1. Griseofulvina

- a. La griseofulvina se une a los microtúbulos e **impide la formación del huso acromático y la mitosis en los hongos**. También se une a proteínas filamentosas, como la queratina. El fármaco se acumula en **piel, pelo y uñas**.
- b. La griseofulvina se administra por vía oral para tratar **infecciones por dermatofitos**.
- c. Se usa para el tratamiento a largo plazo de las **infecciones de cabello y uñas**.
- d. La griseofulvina suele ser bien tolerada (malestar GI y exantema); rara vez ocurren efectos en el SNC y hepatotoxicidad (deben hacerse cuantificaciones sanguíneas durante el tratamiento).

2. Flucitosina

- a. La flucitosina se transporta activamente hacia las células micóticas y se convierte en **5-fluorouracilo** y después en el ácido **5-fluorodesoxiuridílico**, que inhibe a la sintetasa de timidilato y, por lo tanto, la

síntesis de ácidos nucleicos y pirimidinas. Las células humanas carecen de la capacidad de convertir grandes cantidades de flucitosina a la forma uracilo.

- b. Aparece resistencia rápidamente y limita su uso; la flucitosina rara vez se usa como agente único, pero a menudo si en **combinación con otros agentes antimicóticos**.
 - c. La flucitosina es relativamente atóxica; los principales efectos adversos de este agente son **depresión de la función de la médula ósea** a dosis alta y pérdida del cabello. La administración de uracilo puede limitar los efectos en la médula ósea.
3. **Tolnaftato, naftifina, terbinafina, butenafina**. Son fármacos de uso tópico para las **infecciones por dermatofitos**.
4. **Caspofungina, micafungina, anidulafungina**
- a. Estos agentes son péptidos cíclicos grandes que alteran la pared celular micótica y causan su muerte.
 - b. Son útiles para las **infecciones sistémicas por especies de cóndida**. Se utiliza la **caspofungina** para el tratamiento de rescate en pacientes con **aspergilosis invasora grave** y fracaso del tratamiento con anfotericina B.

V. FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS

A. Agentes activos contra los protozoarios

1. Antipalúdicos

a. Paludismo

- (1) En el estado de infección primaria, el mosquito hembra inyecta esporozoitos al hospedador (o se introducen por una aguja contaminada). En esta **etapa preeritrocítica**, los esporozoitos son resistentes a la farmacoterapia. Los esporozoitos emigran al hígado (**etapa primaria exoeritrocítica**) y después se esporulan (*Plasmodium vivax* y *P. ovale* tal vez no se desarrollen hasta etapas hepáticas maduras por hasta 2 años [**hipnozoitos**]). Los merozoitos que emergen infectan a los eritrocitos (**etapa eritrocítica**), donde la división asexual lleva a la lisis celular y causa síntomas clínicos. En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*, los merozoitos pueden infectar a otros eritrocitos (etapa eritrocítica secundaria) e infectar al hígado o diferenciarse a formas sexuales (gametocitos), que se pueden reproducir en el intestino de otro mosquito hembra. La eliminación de parásitos de los eritrocitos y el hígado requiere un tratamiento multifarmacológico para alcanzar la curación.
- (2) *P. malariae* y *P. falciparum* difieren de otros plasmodios porque los merozoitos no pueden reinfectar al hígado para producir una etapa exoeritrocítica secundaria. La carencia de un reservorio tisular hace algo más fácil el tratamiento.

b. Motivo del tratamiento (ver www.cdc.gov/travel)

(1) Cloroquina

- (a) La cloroquina se concentra en las vacuolas ácidas del parásito, aumentando su pH e **inhibiendo la actividad de la polimerasa de hemo**, que convierte a los productos tóxicos de la hemoglobina del hospedador en un material polimerizado atóxico.
- (b) La cloroquina se usa para el control de **crisis agudas recurrentes**, pero no es radicalmente curativa. La **cloroquina** es eficaz contra todos los plasmodios (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, y *P. ovale*). Para los plasmodios resistentes a cloroquina se usa el **sulfato de quinina**. Es posible utilizar **pirimetamina/sulfadoxina**, **doxiciclina**, **quinidina**, o **clindamicina**, como tratamiento adyuvante.
- (c) En la **profilaxis** se usa **cloroquina** para suprimir las formas eritrocíticas antes o durante la exposición; se agrega **primaquina** después de la exposición para tratar las formas exoeritrocíticas. En regiones con cepas resistentes a la cloroquina, se usa **mefloquina** o **atovaquona/proguanilo** para la profilaxis. Se utiliza doxiciclina, un antibiótico, cuando es prevalente la resistencia de *P. falciparum* a fármacos múltiples.

- (d) También se usa ocasionalmente la cloroquina en la artritis reumatoide por su acción antiinflamatoria, y como alternativa junto con hematina para la amebiasis.
 - (e) **Muchas especies de *P. falciparum* son resistentes a la cloroquina. Actualmente se usan mucho los análogos de artemisina en su lugar.**
 - (f) Rara vez ocurre hemólisis en personas con deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Es frecuente el **prurito**.
 - (g) La administración parenteral rápida o una sola dosis alta (~30 mg/kg) puede ser fatal.
- (2) **Primaquina (8-aminoquinolina)**
- (a) En combinación con cloroquina, la primaquina se usa específicamente para **eliminar los hipnozoitos hepáticos después de la exposición a *P. vivax* o *P. ovale* para la profilaxis terminal y la curación (radical)** del paludismo. Puede también usarse para profilaxis antes de la exposición (profilaxis casual) cuando otros fármacos son ineficaces o no están disponibles.
 - (b) La primaquina no se administra por vía parenteral porque causa **hipotensión grave**. Rara vez se presentan **discrasias sanguíneas** o **arritmias** cardíacas.
 - (c) Puede causar **hemolisis intravascular o metahemoglobinemia** en afroamericanos e individuos de raza blanca y piel morena con deficiencia relativa de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Debido a la deficiencia relativa de esa deshidrogenasa, no se recomienda el uso de este agente durante el primer trimestre del **embarazo**.
- (3) **Quinina, quinidina**
- (a) La quinina es activa contra la **etapa eritrocítica**. Se usa principalmente para tratar la infección por *P. falciparum* resistente a cloroquina, a menudo en combinación con **doxiciclina**.
 - (b) Tiene un **índice terapéutico bajo**. Este agente produce **efectos similares al curare** en el músculo esquelético, y puede producir cefalea, náusea, trastornos visuales, mareo y acufenos (**quinconismo**). También pueden ocurrir **hipoglucemia, que quizá sea fatal** y (rara vez) **hipotensión**.
 - (c) La quinina se relaciona con la **“hemoglobinuria palúdica”** en pacientes antes sensibilizados; aunque rara, esta alteración conlleva una **tasa de mortalidad de 25%** por coagulación intravascular e insuficiencia renal.
 - (d) La administración intravenosa de quinidina debería incluir vigilancia cardíaca (no se dispone de quinina parenteral en Estados Unidos).
- (4) **Mefloquina**
- (a) Es útil para la **profilaxis y el tratamiento de la infección por *P. falciparum*** resistente a cloroquina, y junto con la cloroquina, para la **profilaxis contra las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale***. Actúa específicamente en la **etapa eritrocítica** de la infección. Para la erradicación de *P. falciparum*, se utiliza junto con artesunato. Para la erradicación de *P. ovale* y *P. vivax*, se utiliza junto con primaquina.
 - (b) La mefloquina causa trastornos GI a dosis terapéuticas. También se observan convulsiones y otras manifestaciones del SNC.
 - (c) El uso de mefloquina está **contraindicado** en pacientes con epilepsia o trastornos psiquiátricos así como en aquellos que usan fármacos que alteran la conducción cardíaca.
- (5) **Atovacuna, atovacuna/proguanilo**
- (a) La atovacuna inhibe el transporte de electrones y disminuye el potencial de membrana de las mitocondrias. Se desarrolla resistencia rápido.
 - (b) La coadministración de **atovacuna con proguanilo** es eficaz para el **tratamiento y la profilaxis de la infección por *P. falciparum***. Se desconoce el mecanismo de la acción antipalúdica del proguanilo. Su metabolito, el cicloguanilo, inhibe en forma selectiva a la **reductasa de dihidrofolato/sintetasa de timidilato** de los plasmodios para inhibir la síntesis de DNA.
 - (c) Estos fármacos, en general, son bien tolerados. Los efectos adversos incluyen disfunción GI, cefalea y exantema.

(d) Se usa atovacuna como tratamiento alternativo de la neumonía por *P. jiroveci*.

(6) Pirimetamina

(a) La pirimetamina y su profármaco análogo, **proguanilo**, **inhibe la reductasa de dihidrofolato** del plasmodio a concentraciones menores que las necesarias para inhibir la enzima del hospedador.

(b) Se usa en combinación con **sulfadoxina**, una sulfonamida con propiedades farmacológicas similares, en el producto combinado, **fansidar**.

(c) La pirimetamina se relaciona con **anemia megaloblástica y deficiencia de folato** (a dosis altas).

c. Agentes antibacterianos

(1) **Sulfonamidas y sulfonas** son particularmente importantes para la **profilaxis de cepas resistentes a la cloroquina**.

(2) **La tetraciclina y la doxiciclina** se usan como agentes profilácticos a corto plazo en regiones con cepas multirresistentes de plasmodios.

d. Artemisininas

(1) **La artemisinina** (*qinghaosu*) es el agente activo de un preparado de herbolaria. Ésta y sus principales análogos sintéticos, **artensuato y artemeter**, se usan ampliamente hoy en una variedad de **tratamientos combinados**, dependiendo de la región del mundo (**mefloquina; amodiaquina; piperaquina; sulfadoxina + pirimetamina; lumefantrina**) como **terapéutica estándar de infección por *P. falciparum***.

(2) Estos agentes se degradan con rapidez a **dihidroartemisinina** (también disponible como fármaco), que tiene buena actividad para el tratamiento inicial de la etapa eritrocítica de las infecciones por *P. falciparum*.

(3) Los efectos adversos incluyen trastornos GI y, rara vez, reacciones alérgicas y anemia.

e. La lumefantrina, cuyo mecanismo de acción no está bien definido, se usa como tratamiento ideal de la etapa eritrocítica de la infección por *P. falciparum*, pero sólo en un preparado combinado **con artemeter**. Sus efectos adversos son relativamente mínimos.

2. Agentes activos contra la amebiasis (figura 11-4)

a. Amebiasis. El principal microorganismo infectante es la *Entamoeba histolytica*, que se ingiere en forma de quiste, se desarrolla en el colon y puede invadir la pared intestinal y causar una disentería grave.

b. Características generales del fármaco. Los amebicidas tisulares, **metronidazol y tinidazol**, son activos contra los microorganismos en la pared intestinal, el hígado y otros **tejidos extraintestinales**. Los amebicidas lumbinales, **yodoquinol, paromomicina y nitazoxanida**, actúan eficazmente en el **lumen intestinal**.

c. Metronidazol, tinidazol

(1) Se utilizan metronidazol y tinidazol para tratar la **amebiasis intestinal** así como para los **abscesos hepáticos amebianos**, en general en combinación con un amebicida luminal, **yodoquinol o paromomicina**, para erradicar la afección en el lumen intestinal. Estos agentes también son activos contra *Giardia intestinalis* (antes *G. lamblia*) y *T. vaginalis*. El metronidazol muestra actividad contra muchas **bacterias anaerobias**.

(2) **El metronidazol** tiene **actividad similar a la del disulfiram**; por lo tanto, debe evitarse el alcohol cuando se toma este medicamento. El tinidazol parece ser mejor tolerado.

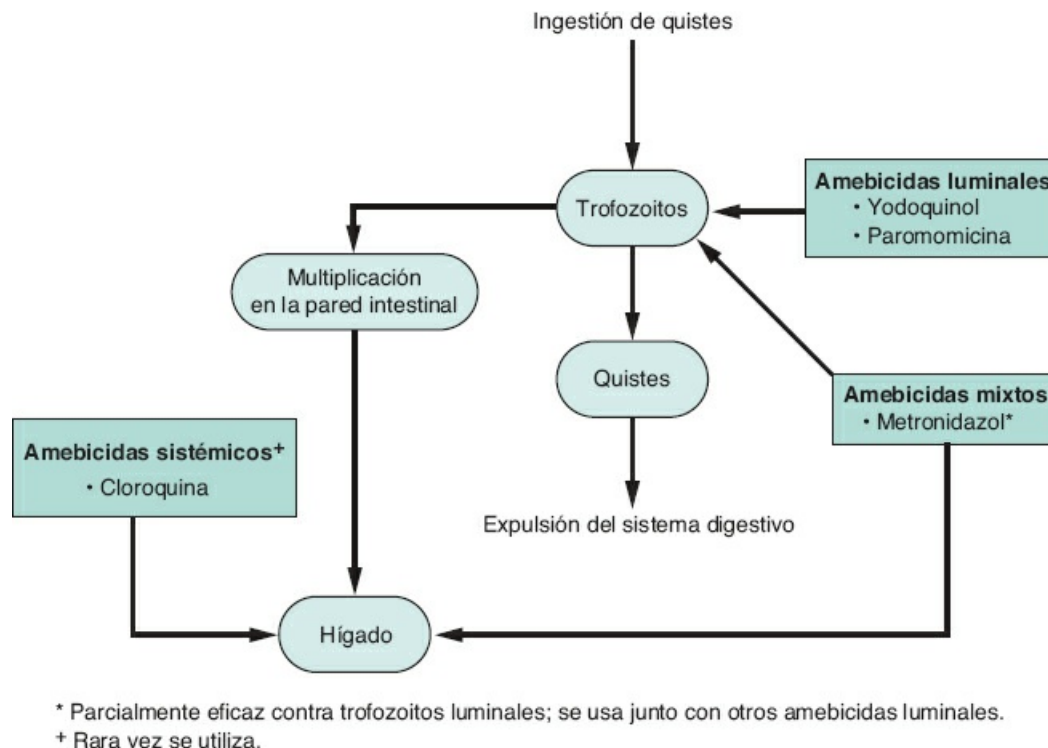


FIGURA 11-4. Agentes activos contra la amebiasis.

(3) **El metronidazol** debe evitarse en el primer trimestre del embarazo por sus posibles efectos teratógenos.

d. Yodoquinol

(1) Es activo contra ambas formas, de trofozoito y quiste, en el lumen intestinal, pero no en la pared del intestino o los tejidos extraintestinales.

(2) El yodoquinol produce trastornos GI y cambios en las concentraciones de yodo que pueden ser tóxicos.

e. La paromomicina es un antibiótico de amplio espectro relacionado con la neomicina y la estreptomycin, útil como tratamiento alternativo de infecciones luminales leves a moderadas o en portadores asintomáticos, en lugar del yodoquinol.

3. Agentes activos contra la leishmaniasis

a. Estibogluconato sódico. Este agente derivado del antimonio cuyo mecanismo de acción se desconoce, es eficaz contra la **leishmaniasis** (cutánea, visceral); son frecuentes los trastornos GI y ocurren cambios del ECG con el tratamiento continuado.

b. Pentamidina

(1) Se administra por vía intramuscular para tratar las **infecciones por *L. donovani*** cuando los preparados antimoniales fracasaron o están contraindicados.

(2) Es el fármaco ideal para tratar la infección por *T. brucei gambiense* (ver más adelante).

(3) Los efectos adversos son numerosos e incluyen **nefrotoxicidad** e **hipoglucemia**, graves y peligrosas.

c. Se usa **nitazoxanida** para tratar las infecciones por *G. lamblia* y *C. parvum*. Inhibe la vía metabólica de piruvato ferredoxina. Es bien tolerada.

4. Agentes usados en el tratamiento de la tripanosomiasis

a. Se usa **nifrutimox** para tratar la tripanosomiasis sudamericana causada por *Tripanosoma cruzi* (**enfermedad de Chagas**).

b. La suramina, cuyo mecanismo de acción se desconoce, es útil para el tratamiento de la etapa temprana de la **tripanosomiasis africana** o **enfermedad del sueño**, causada por *T. brucei*

rhodesiense. Sus efectos adversos incluyen trastornos GI y, rara vez, exantema, entre otros.

c. La **eflornitina** es una alternativa para tratar la tripanosomiasis africana occidental de etapa tardía, es un inhibidor de la descarboxilasa de ornitina.

d. **Melarsoprol**

(1) Es un **producto arsenical** que reacciona con los grupos sulfhidrilo de las proteínas. Es útil en el tratamiento de la **etapa tardía meningoencefálica de la tripanosomiasis oriental y la occidental africana**, en especial cuando es causada por *T. brucei*.

(2) Un efecto potencialmente fatal es la **encefalopatía reactiva** (que ocurre en 1 a 5% de los pacientes).

e. La **pentamidina** es el tratamiento estándar de la enfermedad causada por *T. rhodesiense* y puede usarse como alternativa de la **suramina** en etapas tempranas de la enfermedad.

5. **Tratamiento farmacológico de otras infecciones por protozoarios**

a. **Giardiasis**. El **metronidazol** y el **tinidazol** son los fármacos ideales. También se usa la **nitazoxanida**.

b. La **toxoplasmosis** se trata con una combinación de **pirimetamina** y **sulfadiazina** (o **clindamicina**). Esta es una infección oportunista frecuente en pacientes con inmunosupresión.

B. **Agentes activos contra infecciones por metazoarios (antihelmínticos)**

1. **Agentes eficaces contra las infestaciones por nematodos (gusanos redondos)**

a. **Albendazol y mebendazol**

(1) Albendazol y mebendazol **se unen con alta afinidad a la tubulina B libre del parásito** para inhibir su polimerización y el ensamblaje de los microtúbulos. Estos agentes también **inhiben de manera irreversible la captación de glucosa por los nematodos**; el consumo resultante de glucógeno y la producción disminuida de ATP **inmovilizan al parásito intestinal**, que después se expulsa del sistema GI.

(2) El albendazol se utiliza para tratar la **cisticercosis y el quiste hidatídico**, para los que constituye el medicamento ideal.

(3) Se utilizan mebendazol y albendazol para tratar las **infestaciones por gusanos redondos** como *Ascaris lumbricoides*, *Capillaria philippinensis*, *Enterobius vermicularis* (**oxiuro**), *Necator americanus* (**anquilostoma**), y *Trichuris trichiura* (**tricocéfal**). También se recomiendan para las infestaciones por los **céstodos**, *E. granulosus* y *E. multilocularis*.

(4) El mebendazol y el albendazol causan malestar GI durante el tratamiento a corto plazo y son potencialmente **teratógenos**.

(5) El **tiabendazol** se usó para tratar una amplia variedad de infestaciones por nematodos, pero debido a su toxicidad, su uso clínico ha declinado de manera aguda.

b. **Pamoato de pirantel**

(1) El pamoato de pirantel produce selectivamente **bloqueo neuromuscular despolarizante e inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE)** del gusano, lo que da como resultado su parálisis; los nematodos intestinales se eliminan así del sistema digestivo.

(2) El pamoato de pirantel es útil para el tratamiento de las infestaciones por **gusanos redondos, anquilostomas y oxiuros**.

c. **Piperacina**

(1) El citrato de piperacina **bloquea la respuesta a la ACh**, con el resultado de alteración de la permeabilidad de la membrana del parásito y su **parálisis**.

(2) El citrato de piperacina se absorbe del sistema GI; sus efectos adversos son mínimos.

(3) El citrato de piperacina provee un tratamiento eficaz para la **ascariasis** y la **enterobiasis**.

d. **Dietilcarbamacina**

(1) Este agente disminuye la **actividad muscular** de las microfilarías y causa su expulsión, y también **altera sus membranas**, lo que las hace susceptibles a los mecanismos de defensa del hospedador.

- (2) La dietilcarbamacina es el fármaco ideal para tratar la **loiasis**, a pesar de la toxicidad inducida por la respuesta del hospedador, y es el agente ideal para el tratamiento de la **filariasis linfática y la eosinofilia pulmonar tropical, causadas por *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi***.
- (3) Su semivida plasmática de 2 horas puede aumentar hasta 5 veces si la orina es alcalina.
- (4) La destrucción de los parásitos por el hospedador da como resultado **reacciones graves pero reversibles**, según del que se trate, incluidas leucocitosis, hemorragias retinianas y complicaciones oculares, taquicardia, exantema, fiebre, encefalitis, así como edema y aumento de volumen de los ganglios linfáticos.

e. Ivermectina

- (1) Causa **parálisis de la musculatura del parásito** por activación de **conductos de Cl^2 con brechas de glutamato específicas de los invertebrados**.
- (2) Este agente es el fármaco ideal para el tratamiento oral de **oncocercosis** y de la **filariasis linfática y la eosinofilia trópica pulmonar** causadas por ***W. bancrofti* y *B. malayi***.
- (3) En la oncocercosis, la destrucción de las microfilarias puede causar reacciones leves o moderadas. Hasta en 0.1% de los pacientes las reacciones pueden ser graves, e incluyen broncoespasmo, hipotensión y fiebre alta.

2. Agentes eficaces para tratar las infestaciones por cestodos (platelmintos) y trematodos (duelas)

a. Praziquantel

- (1) El praziquantel causa **parálisis** del parásito por aumento de la permeabilidad de la membrana celular al calcio.
- (2) El praziquantel es el fármaco más eficaz contra todos los tipos de **tremátodos**, incluyendo las sanguíneas (**esquistosomiasis**), las intestinales y del hígado, y las pulmonares (**paragonimiasis**). También es útil para el tratamiento de las infestaciones por **cestodos**.
- (3) Causa reacciones adversas leves, pero frecuentes, que incluyen fiebre y exantemas. El uso de este agente está contraindicado en la cisticercosis ocular por un **daño ocular irreversible** inducido por la defensa del hospedador.

- b. **El bitionol inhibe la respiración del parásito.** Constituye una alternativa para el tratamiento de la infestación por ***Fasciola hepática*** (afección de ovejas) y como alternativa del **praziquantel** para la **paragonimiasis pulmonar aguda**.

VI. FÁRMACOS ANTIVÍRICOS

A. Fármacos contra el virus del herpes

1. Aciclovir

- a. **Es un análogo de purina** que requiere la conversión a trifosfato de nucleósido para tener actividad.
- b. El **aciclovir requiere de la cinasa de timidina vírica** para convertirse selectivamente en monofosfato; después utiliza las enzimas celulares para convertirse a una forma de trifosfato que de manera competitiva **inhibe la actividad de la polimerasa de DNA vírico**; el trifosfato de aciclovir también se incorpora al DNA vírico, donde actúa compitiendo con el desoxiGTP por la polimerasa de DNA vírico y como un terminador de cadena. El aciclovir **no erradica virus latentes**; tiene buena penetración al LCR. Se puede administrar por las vías oral e intravenosa.
- c. El **valaciclovir**, un profármaco de administración oral, se convierte en aciclovir con rapidez y por completo en el intestino y el hígado, con **mayor biodisponibilidad oral** (de ~15 a ~60%).
- d. Estos agentes son activos contra los **virus del herpes simple (VHS)** tipos I y II, y, en menor grado, contra **virus de Epstein-Barr, varicela-zóster** y citomegalovirus (**CMV**). Su administración oral crónica provee supresión y **acorta la duración de los síntomas** del herpes genital recurrente. También se usa en el herpes zóster de los pacientes con inmunosupresión; se utiliza la aplicación oftálmica para tratar la **queratitis dendrítica por herpes simple**; y la aplicación tópica sirve para las

infecciones herpéticas mucocutáneas en los pacientes con inmunosupresión. El agente también se usa en pacientes con inmunosupresión para la **prevención de la reactivación de la** infección por VHS.

- e. Puede ocurrir **insuficiencia renal** reversible (nefropatía cristalina) o **neurotoxicidad**, incluidos temblor, delirio y convulsiones, en pacientes sin adecuada hidratación.
 - f. En general, se presenta resistencia por una disminución de la actividad de la cinasa de timidina vírica o una alteración de la polimerasa de DNA.
 - g. El **famciclovir** es un profármaco que se absorbe bien y se convierte por desacetilación en **penciclovir** que tiene actividad similar a la del aciclovir, excepto que no produce la terminación de la cadena.
2. **Penciclovir, docosanol y trifluridina** se utilizan como cremas tópicas para tratar la infección por virus del herpes. El **docosanol previene la fusión de la envoltura del VHS con las membranas plasmáticas de la célula**, inhibiendo así la penetración vírica. La **trifluridina fosforilada de la célula hospedadora inhibe a la polimerasa de DNA vírico** con impedimento de la síntesis de DNA.
3. **Ganciclovir**
- a. El ganciclovir es un análogo de la desoxiguanosina, que como el trifosfato (como el aciclovir), **inhibe la replicación de CMV** (también de VHS, pero no tan bien); la monofosforilación en los CMV es catalizada por una fosfotransferasa vírica (en los VHS una cinasa de timidina vírica).
 - b. El ganciclovir se usa por vía intravenosa u oral para tratar la **retinitis por CMV** (también por vía intraocular), la **colitis o esofagitis** en los pacientes con inmunosupresión y aquellos con **SIDA**; también se usa para la **prevención o supresión de la infección por CMV en los pacientes de trasplante**. Puede usarse además en forma combinada con **foscarnet**, que muestra mayor eficacia. El ganciclovir también se usa para la **neumonitis por CMV** en combinación con anticuerpos contra CMV.
 - c. La **resistencia** es principalmente resultado de la alteración de la fosforilación por una mutación puntiforme o delección de la **fosfotransferasa vírica**.
 - d. La toxicidad limitante de la dosis es de **neutropenia reversible y trombocitopenia**.
 - e. El **valganciclovir** es un profármaco éster que las enzimas intestinales y hepáticas convierten en ganciclovir. Sus usos son similares a los del ganciclovir.
4. **Foscarnet**
- a. El foscarnet inhibe a la **polimerasa de DNA y RNA vírico y la transcriptasa inversa del VIH** de manera directa por su unión al sitio de enlace pirofosfato.
 - b. La **resistencia** se debe a mutaciones puntiformes en la **polimerasa de DNA vírico y la transcriptasa inversa de VIH**; el foscarnet **no presenta resistencia cruzada** con la mayor parte de los otros productos antivíricos.
 - c. El foscarnet tiene aprobación de uso para el tratamiento de las **infecciones por CMV y por VHS resistentes al aciclovir**.
 - d. La eficacia terapéutica del foscarnet es limitada por los síntomas relacionados con la nefrotoxicidad e hipocalciemia, que incluyen parestesias, arritmias y convulsiones.
5. El **cidofovir** es un **análogo de citosina activo contra CMV**. No requiere enzimas víricas para la fosforilación y subsiguiente **inhibición de la polimerasa de DNA** y la síntesis de DNA. Este agente se usa para la **retinitis por CMV**. Debe **administrarse IV con probenecid**, acompañado de **hidratación** para disminuir su **nefrotoxicidad**. También es frecuente la **neutropenia**.

B. Agentes antiinfluenza

1. Amantadina y rimantadina

- a. Amantadina y rimantadina **interactúan con la proteína M2 del conducto protónico del virus para inhibir la eliminación de la cubierta y replicación del RNA vírico en las células infectadas**. Es frecuente la aparición de resistencia por una mutación puntiforme.
- b. Amantadina y rimantadina se usan para tratar las infecciones por orthomyxovirus (**influenza A**) cuando es **administrada durante las primeras 48 horas de los síntomas**, y como **profilaxis durante la temporada de influenza**. Estos agentes no suprimen la respuesta inmunitaria a la vacuna contra la

influenza A.

- c. Son necesarias **disminuciones de las dosis** de ambas en los adultos mayores y en pacientes con disfunción renal, y de la rimantadina en aquellos con disfunción hepática.
- d. Estos agentes causan efectos leves del SNC (insomnio, nerviosismo) y alguna disfunción GI. Los pacientes con antecedente de **convulsiones** requieren vigilancia estrecha. Se han señalado efectos **teratogénos**.

2. Ribavirina

- a. La ribavirina, un análogo de guanosina que altera la síntesis del trifosfato de guanosina, parece inhibir la cubierta del RNA mensajero vírico y las polimerasas de RNA víricas; se desconoce su mecanismo de acción.
- b. La ribavirina se administra como aerosol para tratar las infecciones por el **virus sincicial respiratorio (VSR)**. Se usan fórmulas orales para tratar las **influenza A y B**.
- c. **Anemia hemolítica y teratogenicidad** son los principales efectos adversos a vigilar.

3. Zanamivir y oseltamivir

- a. El zanamivir, administrado por inhalación, y el oseltamivir, de administración oral, son **inhibidores de la neuraminidasa**.
- b. Se usan para el tratamiento y la profilaxis de la **influenza no complicada aguda**. Los agentes son eficaces contra ambos, los virus de las **influenza A y B**.
- c. El **oseltamivir** es un profármaco activado por las esterasas hepáticas. Se hace ajuste de la dosis en los pacientes con disminución de la función renal.
- d. Son frecuentes el **dolor abdominal y la disfunción GI** con el **oseltamivir**. El **zanamivir** puede causar **broncoespasmo**.

C. Fármacos antirretrovíricos (figura 11-5) – inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN)

- 1. Los ITIN actúan por **inhibición competitiva de la polimerasa de DNA dependiente de RNA codificada en el VIH (transcriptasa inversa)** para causar la terminación de la cadena, lo que disminuye la síntesis de DNA y la replicación víricas. Estos fármacos previenen la infección, pero no eliminan a las células ya infectadas.
- 2. Los ITIN deben primero **presentar fosforilación intracelular** para ser activos.
- 3. El **tratamiento combinado** de ITIN con fármacos de otras clases antirretrovíricos que reducen o previenen la replicación y tienen diferentes formas de acción, es más eficaz, tanto para el tratamiento como para **disminuir la posibilidad de aparición de resistencia**. Sin embargo, hay **interacciones farmacológicas significativas** que deben tomarse en cuenta.
- 4. Los ITIN pueden causar acidosis metabólica y **toxicidad hepática**, que quizá resulte fatal.
- 5. **Zidovudina (AZT)**
 - a. Los principales efectos adversos de la zidovudina, un análogo de pirimidina, incluyen **granulocitopenia, anemia**, dislipidemia y resistencia a la insulina; otros efectos frecuentes son cefalea, fiebre y trastornos GI.
 - b. Son frecuentes las **interacciones farmacológicas** que aumentan las cifras sanguíneas de zidovudina.

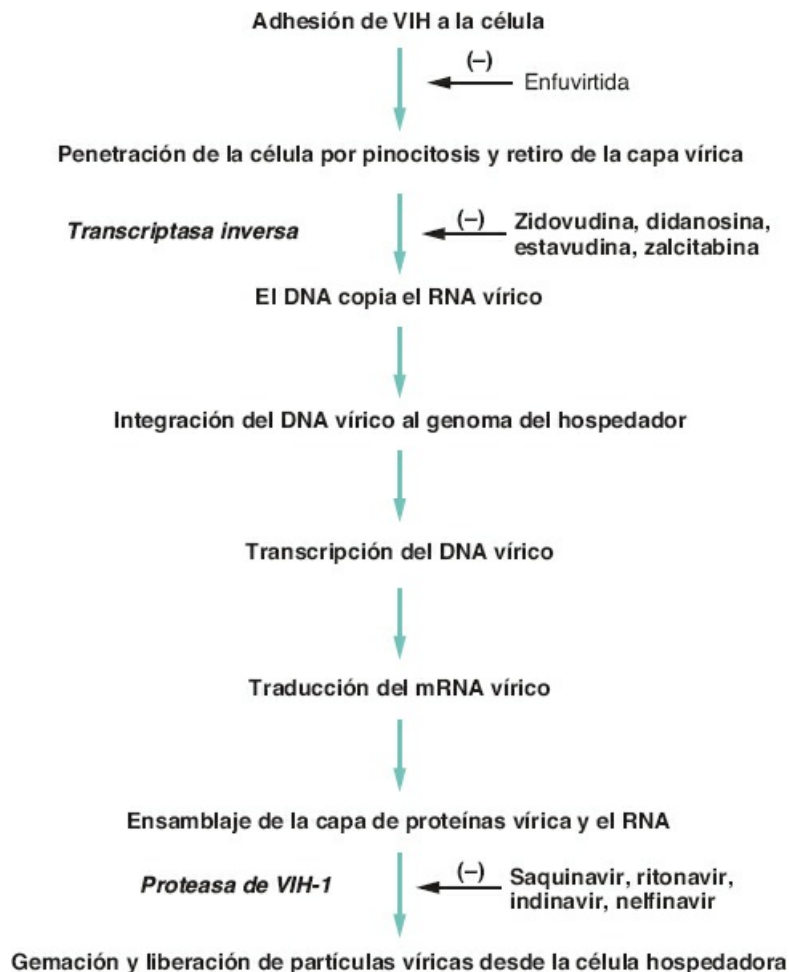


FIGURA 11-5. Sitios de acción de los fármacos contra el SIDA.

- c. La zidovudina disminuye la **progresión de la infección por VIH**. Cuando se administra a embarazadas con inicio en el segundo trimestre y después durante el trabajo de parto, y a continuación, al neonato, disminuye la **transmisión vertical de VIH** por hasta 25%. Este agente también se usa para la **profilaxis posexposición**.
6. **Didanosina (ddl)**
 - a. La didanosina, un análogo de purina, requiere administrarse con el estómago vacío.
 - b. Las toxicidades incluyen **pancreatitis**, **neuropatía periférica sensorial**, **neuritis óptica**, y hay informes de infarto de miocardio.
7. **Estavudina**. Excepto por la labilidad al ácido y la disfunción hepática, la estavudina, un análogo de nucleósido de timidina, es similar a la **didanosina** en farmacocinética, uso terapéutico y efectos adversos, que por lo general se resuelven con su suspensión abrupta.
8. **Zalcitabina (ddC)**. La **neuropatía periférica reversible** puede limitar el uso de este agente en hasta 30% de los pacientes. Se han comunicado **ulceraciones orales**.
9. **Lamivudina (3TC), emtricitabina, abacavir (ABC)**
 - a. Los efectos secundarios de la **lamivudina**, un **análogo de citosina**, incluyen cefalea y malestar GI. La **emtricitabina** es un análogo fluorado de la lamivudina con semivida prolongada que permite su dosificación una vez al día. Sus efectos adversos incluyen **hiperpigmentación**, pero desde otros puntos de vista son **similares a los de la lamivudina**.
 - b. El **abacavir** es un **análogo de guanosina**. Se han comunicado **reacciones de hipersensibilidad fatales** ocasionales. Son frecuentes los **exantemas** y la **insuficiencia respiratoria**.
10. **El tenofovir (TDF)** es un **análogo de adenosina**. Un agente más conveniente que los antirretrovíricos anteriores porque presenta un esquema de dosificación **de una vez al día**. Sus efectos secundarios más

frecuentes son GI. En ocasiones se ha observado **disfunción renal**.

D. Agentes antirretrovíricos - inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

1. Los ITINN actúan de manera similar a los ITIN (ver líneas anteriores).
2. Estos agentes **no requieren fosforilación** para su actividad, sino que más bien actúan de manera directa.
3. Las reacciones adversas frecuentes de esta clase de fármacos incluyen **disfunción GI y exantema**, que pueden ser graves (**síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica**).
4. Sus **interacciones farmacológicas** son numerosas.
5. **Nevirapina (NVP)**
 - a. La **nevirapina** se usa en esquemas combinados. Se ha mostrado que **disminuye la transmisión vertical** de VIH de la madre al neonato cuando usada como monoterapia.
 - b. Es muy frecuente el **exantema**. Se ha comunicado **hepatitis**.
6. **Delavirdina (DLV), efavirenz (EFV), etravirina, raltegravir, rilpivirina**
 - a. Estos agentes se usan en esquemas combinados.
 - b. La **delavirdina** tiene efectos adversos que incluyen **exantema y malestar GI**. El fármaco se degrada por el **sistema enzimático de CYP**. Debe vigilarse en cuanto a **interacciones farmacológicas**.
 - c. El **efavirenz** se dosifica **una vez al día**. También se degrada por los **sistemas enzimáticos CYP**. Los principales efectos secundarios de este agente son mareo, insomnio, confusión, amnesia, pesadillas y otros en el **SNC**, que se observan hasta en 50% de los pacientes y suelen abatirse con el transcurso del tiempo. Hay informes de **teratogenicidad** en animales.
 - d. La **etravirina** causa **exantema y disfunción GI**. Su metabolismo por los sistemas enzimáticos CYP da lugar a significativas **interacciones farmacológicas**.
 - e. El **raltegravir** es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido más nuevo, que a diferencia de otros, **se une a la enzima vírica, integrasa**, para prevenir la replicación de VIH y su integración a la célula hospedadora. Hasta ahora las interacciones farmacológicas han sido pocas. Los efectos adversos pueden incluir depresión e ideas suicidas.
 - f. La **rilpivirina** es un nuevo agente de esta clase de fármacos.

E. Inhibidores de proteasa de VIH-1 (IP; ver figura 11-5)

1. Los **inhibidores de la proteasa de VIH-1** de manera competitiva **inhiben la desintegración de la poliproteína Gag-Pol inducida por virus por la proteasa de VIH-1**, un paso necesario para la maduración del virión; esto lleva a la eliminación del virión inmaduro.
2. **Estos agentes** se usan en combinación con **análogos de nucleósidos, para retrasar y posiblemente revertir la progresión clínica del SIDA**.
3. La biodisponibilidad de la mayor parte de los IP aumenta con una comida rica en grasa.
4. Estos fármacos, con la posible excepción del **atazanavir**, se relacionan frecuentemente con **redistribución significativa de la grasa corporal y obesidad**. Se han observado **interacciones farmacológicas significativas** que se deben a inhibición o inducción de isoformas de CYP y que requieren ajustes de las dosis.
5. Se ha descrito la **resistencia** por cambios en el gen de proteasa; diferentes modificaciones pueden encargarse de la resistencia a algunos inhibidores de proteasa. La resistencia es más frecuente cuando los pacientes no cumplen con la ingestión del fármaco o toman “descansos”, o cuando se usan los inhibidores como monoterapia o a dosis subterapéuticas.
6. Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 incluyen los siguientes:
 - a. **Saquinavir**
 - (1) El saquinavir se administra como cápsula rígida, que tiene biodisponibilidad limitada por un metabolismo de primer paso extenso, o como comprimidos con mejor biodisponibilidad. Para mayor eficacia, a menudo se **coadministra con ritonavir**, otro inhibidor de proteasa (ver más adelante).
 - (2) Son frecuentes las interacciones farmacológicas por inhibición de la CYP3A4.
 - (3) Los efectos adversos más importantes son trastornos GI y dislipidemia, que disminuyen con el

uso de comprimidos y por la coadministración con ritonavir. Sin embargo, esta última combinación puede aumentar la posibilidad de aparición de arritmias cardíacas.

b. Ritonavir

- (1) El ritonavir **inhibe extensamente a muchas enzimas hepáticas CYP**, lo que lleva a la acumulación de múltiples fármacos que se degradan por este sistema (incluido el saquinavir). También **induce** algunas formas de **enzimas del citocromo P-450**, lo que lleva a menor biodisponibilidad de otros fármacos. Se recomienda la vigilancia de otros agentes farmacológicos que los pacientes estén utilizando.
- (2) El ritonavir tiene efectos adversos que incluyen trastornos moderados GI, cefalea, fatiga, trastornos del gusto y parestesia perioral.
- (3) Se ha mostrado que la combinación de **lopinavir-ritonavir** aumenta la eficacia y disminuye la toxicidad de ambos fármacos.

c. Indinavir

- (1) Como sucede con el ritonavir, **interfiere con el metabolismo de las enzimas microsómicas hepáticas**, pero no en el mismo grado, e inhibe el metabolismo de algunos fármacos y viceversa.
- (2) El indinavir es bien tolerado. Pueden ocurrir síntomas leves GI y **nefrolitiasis** reversible por su precipitación en el sistema de conductos colectores renales; estos efectos pueden prevenirse con la atención a la hidratación. También es frecuente la **hiperbilirrubinemia** indirecta. Se ha comunicado resistencia a la insulina.

d. Nelfinavir, fosamprenavir

- (1) Estos agentes muestran numerosas interacciones farmacológicas, similares a las del **indinavir**.
- (2) El **nelfinavir** suele causar **trastornos GI**.
- (3) El **fosamprenavir** es un profármaco que se convierte en amprenavir en el intestino y a menudo se administra junto con **ritonavir**. Puede causar **exantemas intensos**, incluyendo rara vez el síndrome de Steven-Johnson, lo que quizá requiera dar por terminado el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes incluyen disfunción GI y parestesias.

e. Atazanavir

- (1) Los efectos adversos comunes del atazanavir incluyen trastornos GI, hiperbilirrubinemia indirecta con ictericia. A diferencia de otros IP, el atazanavir no parece causar dislipidemia y redistribución de la grasa.
- (2) El **atazanavir**, a semejanza de otros IP, inhibe a las isoformas CYP con una gran probabilidad de **interacciones farmacológicas**.

f. Tipranavir, darunavir

- (1) Tipranavir y darunavir se usan para tratar pacientes con resistencia a otros IP. Se coadministran con **ritonavir** para aumentar su biodisponibilidad.
- (2) Sus efectos adversos más frecuentes son los **trastornos GI**. Ocurre **exantema** con **tipranavir** y **darunavir** (tienen un componente sulfonamida). Su uso también se relaciona con la aparición de **disfunción hepática** (nota precautoria en el empaque). Son numerosas sus **interacciones farmacológicas**.

F. Agentes contra VIH – inhibidores de la fusión

1. La **enfuvirtida se une a la subunidad gp41 del** complejo de glucoproteína gp160 de la envoltura vírica (gp41 y gp120) del VIH-1 para **impedir el cambio conformacional en la glucoproteína, necesario para su interacción con receptores CD4 y la fusión de la cubierta vírica con la membrana de la célula hospedadora**. Este fármaco se administra **por vía subcutánea** y su efecto secundario más frecuente es la reacción en el sitio de inyección. Se utiliza en esquemas de tratamiento **combinados**.
2. El **maraviroc** se une con elevada selectividad a aquellas células hospedadoras con receptores de la quimiocina CCR5 para prevenir el cambio conformacional en la subunidad gp120 de la envoltura vírica, que también es necesaria para el ingreso de VIH. Se utiliza para tratar la infección por VIH R5, que ha mostrado resistencia a otros fármacos antirretrovíricos. Son numerosas las interacciones farmacológicas por el metabolismo por CYP3A, que requiere ajuste de las dosis. Los efectos adversos incluyen alergia,

dolor articular y muscular y trastornos GI. Se ha comunicado hepatotoxicidad.

G. Agentes contra la hepatitis. Estos fármacos suprimen la replicación del DNA vírico.

1. **La lamivudina** es un ITIN (ver líneas previas) usado para las infecciones por **virus de hepatitis B (VHB)**, que provee respuesta eficaz y rápida en la mayoría de los pacientes. Es un análogo de citosina que compite con el trifosfato de desoxicitidina para después **inhibir la polimerasa de DNA de VHB**. Este agente **enlentece la progresión a la fibrosis hepática**. Tiene sólo efectos adversos menores, a las dosis usadas para las infecciones por VHB.
2. El **adefovir** se usa también para el tratamiento de la infección por **VHB**. Este agente es un análogo de nucleótido que se **fosforila hasta formar su metabolito activo**. El adefovir es relativamente bien tolerado. Sin embargo, se ha demostrado **nefrotoxicidad** relacionada con la dosis.
3. **Interferón α , peginterferón α , e interferón alfacon-1** son agentes que se unen a los receptores de la membrana celular para iniciar una serie de reacciones complejas que llevan a la inhibición de la actividad vírica, incluida la replicación. Estos agentes se usan para ambas infecciones, por **VHB** y **VHC**. Su combinación con **ribavirina** produce efectos sinérgicos. Los agentes pegilados permiten la administración una vez por semana. Los efectos adversos incluyen un **síndrome similar a la influenza** después de la inyección, **trombocitopenia y granulocitopenia**, así como **los neuropsiquiátricos**.
4. **Telbivudina, entecavir**
 - a. **Telbivudina y entecavir inhiben a la polimerasa de DNA de VHB**. Son análogos de nucleósido que se fosforilan a sus metabolitos activos. En general son bien tolerados y sus efectos secundarios más frecuentes son cefalea y fatiga.
 - b. **El entecavir inhibe a la polimerasa de DNA de VHB**.
 - c. **Tenofovir**, además de usarse para tratar la infección por VIH (ver líneas previas), también se utiliza para la causada por VHB.

H. Otros antivíricos

1. El **palivizumab** es un **anticuerpo monoclonal** humanizado dirigido contra la glucoproteína F de la superficie del VSR. Se utiliza para la prevención de la infección por **VSR** en niños y lactantes prematuros. Sus efectos adversos incluyen exantema, infección respiratoria y disfunción GI.
2. El **imiquimod** es una crema tópica usada para las **verrugas anales y genitales** causadas por el virus del papiloma humano. No se ha dilucidado su mecanismo de acción exacto. Las reacciones cutáneas constituyen un efecto adverso frecuente.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Penicilinas

Penicilina G

Penicilina V

Penicilina G benzatínica

Penicilina G procaínica

Oxacilina

Dicloxacilina

Nafcilina

Ampicilina

Amoxicilina

Piperacilina

Carbenicilina

Amoxicilina/ácido clavulánico

Ticarcilina/ácido clavulánico

Ampicilina/sulbactamo

Piperacilina/tazobactamo

Ticarcilina

Cefalosporinas

De primera generación

Cefalexina

Cefazolina

Cefadroxil

De segunda generación

Cefoxitina

Cefaclor

Cefmetazol

Cefuroxima

Cefotetán

Cefprozil

De tercera y cuarta generaciones

Aminoglucósidos

Estreptomicina

Gentamicina

Tobramicina

Amikacina

Neomicina

Kanamicina

Paromomicina

Tetraciclinas

Tetraciclina

Demeclociclina

Doxiciclina

Minociclina

Oxitetraciclina

Tigeciclina

Cloranfenicol

Macrólidos

Eritromicina

Claritromicina

Azitromicina

Telitromicina

Clindamicina

Sulfonamidas

Sulfisoxazol

Sulfadiazina, Sulfadiazina argéntica

Sulfasalazina

Sulfacetamida

Mafenida

Saquinavir

Darunavir

Etravirina

Lopinavir/ritonavir

Maraviroc
Raltegravir
Rilpivirina
Atazanavir
Tipranavir
Ritonavir
Indinavir
Nelfinavir
Fosamprenavir
Enfuvirtida

Antimicrobianos diversos

Polimixina B
Mupirocina
Nitrofurantoína
Metronidazol
Fidaxomicina
Linezolid
Quinupristina/dalfopristina

Agentes antimicobacterianos

Isoniacida
Rifampicina
Rifapentina
Rifabutina
Etambutol
Cefdinir
Cefixima
Cefotaxima
Ceftizoxima
Ceftazidima
Ceftriaxona
Ceftarolina fosamil
Cefepima
Cefditoren
Cefpodoxima proxetilo
Ceftibutina

Otros lactámicos β

Aztreonamo
Imipenem-cilastatina
Ertapenemo
Meropenemo
Doripenemo

Agentes antiparasitarios

Cloroquina
Primaquina
Quinina, Quinidina
Mefloquina

Atovacuona, atovacuona/proguanil

Pirimetamina/sulfadoxina

Doxiciclina

Metronidazol

Tinidazol

Nitazoxanida

Yodoquinol

Paromomicina

Pentamidina

* Estibogluconato sódico

Eflornitina

*Melarsoprol

*Artesunate

Mebendazol

Albendazol

Artemeter/lumefantrina

Tiabendazol

Pamoato de pirantel

Piperacina

Dietilcarbamacina

Ivermectina

Prazicuantel

Bitionol

*Nifurtimox

**Disponible de los CDC*

Otros inhibidores de la pared celular

Vancomicina

Bacitracina

Cicloserina

Daptomicina

Fosfomicina

Pirimetamina

Pirimetamina

Pirimetamina/sulfadoxina

Trimetoprima

Trimetoprima

Trimetoprima/sulfametoxazol

Inhibidores de ácidos nucleicos

Rifampicina

Nitrofurantoína

Quinolonas

Ácido nalidíxico

Norfloxacin

Ciprofloxacino

Ofloxacina

Levofloxacina

Moxifloxacina
Gemifloxacina
Lomefloxacina

Antivíricos – antiherpéticos

Aciclovir
Valaciclovir
Famciclovir
Ganciclovir
Idoxuridina
Valganciclovir
Foscarnet
Trifluridina
Cidofovir
Penciclovir
Docosanol

Antivíricos – antiinfluenza

Amantadina
Rimantadina
Ribavirina
Zanamivir
Oseltamivir

Antivíricos – antirretrovíricos

Zidovudina
Didanosina
Estavudina
Zalcitabina
Lamivudina
Abacavir
Tenofovir
Emtricitabina
Nevirapina
Delavirdina
Efavirenz
Estreptomina
Capreomicina
Rifaximina
Piracinamida
Ácido *para*aminosalicílico (PAS)
Etionamida
Cicloserina

Fármacos para infecciones por *Mycobacterium leprae*

Dapsona
Clofazimina

Agentes antimicóticos

Anfotericina B

Ketoconazol
Miconazol
Clotrimazol
Econazol
Oxiconazol
Fluconazol
Voriconazol
Itraconazol
Sertaconazol
Butoconazol
Terconazol
Nistatina
Griseofulvina
Flucitosina
Tolnaftato
Naftifina
Terbinafina
Butenafina
Micafungina
Caspofungina
Posaconazol
Sulconazol
Tioconazol

Antivíricos – contra la hepatitis

Lamivudina
Adefovir
Interferón α
Interferón alfacon1
Interferón α pegilado
Entecavir
Telbivudina
Boceprevir
Telaprevir
Ribavirina

Antivíricos – otros

Palivizumab
Imiquimod



Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un hombre de 27 años de edad acude por una úlcera indolora del pene. Acepta haber tenido coito sin protección con una mujer que conoció en un bar durante una conferencia hace 2 semanas. En un frotis de la lesión visualizado por microscopia de campo oscuro se identificaron espiroquetas y se hizo el diagnóstico de sífilis. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento ideal, asumiendo que el paciente no presenta alergias?

- (A) Penicilina G benzatínica
- (B) Penicilina G
- (C) Penicilina V
- (D) Doxiciclina
- (E) Bacitracina

2. Un recluta miliar de 19 años de edad que vive en las barracas de la armada presenta cefalea intensa, fotofobia y rigidez de nuca, lo que lo hace acudir al servicio de urgencias. En una punción lumbar se revela el diagnóstico de meningitis bacteriana. ¿Cuál de las siguientes cefalosporinas es posible que se administre a este paciente?

- (A) Cefazolina
- (B) Cefuroxima axetilo
- (C) Ceftriaxona
- (D) Cefepima

3. Un hombre de 27 años de edad que abusa de fármacos intravenosos ingresa por fiebre y disnea. Los múltiples hemocultivos realizados muestran *S. aureus* y además sugieren resistencia a la meticilina. El médico a cargo también ordena una ecocardiografía transesofágica que muestra vegetaciones tricuspídeas compatibles con endocarditis. ¿Cuál de los siguientes es un antibiótico apropiado?

- (A) Aztreonamo
- (B) Imipenem
- (C) Gentamicina
- (D) Vancomicina
- (E) Ceftriaxona

4. Un hombre de 57 años de edad con alcoholismo crónico presenta encefalopatía hepática. En un intento por disminuir sus cifras sanguíneas de amoníaco usted decide la esterilización del intestino, ya que sabe que la flora gastrointestinal es origen del amoníaco que su hígado ya no puede destoxificar. ¿Qué antibiótico administrado por vía oral logrará esto?

- (A) Neomicina
- (B) Vancomicina
- (C) Eritromicina
- (D) Ciprofloxacino
- (E) Nitrofurantoína

5. Un niño de 12 años de edad acude con exantema de palmas y plantas de manos y pies, de manera respectiva, así como fiebre y cefalea. Estuvo en un campamento el fin de semana anterior y dice que lo picó una pulga. Su resultado de la prueba de Weil-Félix es positivo lo que sugiere fiebre manchada de las Montañas Rocallosas. ¿Qué antibiótico debería dársele?

- (A) Estreptomina
- (B) Bacitracina
- (C) Ciprofloxacino
- (D) Doxiciclina
- (E) Eritromicina

6. Una mujer afroamericana de 27 años de edad es atendida en el servicio de urgencias por presentar frecuencia

urinaria, urgencia y disuria. Un análisis de orina muestra la presencia de bacterias y leucocitos y se le administra trimeto-prima/sulfametoxazol. Ahora regresa con úlceras y ampollas alrededor de la boca y en el interior de la cavidad bucal. Dados sus antecedentes y signos clínicos ¿qué debería usted incluir en el diagnóstico diferencial de su manifestación actual?

- (A) Deficiencia de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato
- (B) Síndrome de Stevens-Johnson
- (C) Síndrome del hombre rojo
- (D) Anemia aplástica
- (E) Infección diseminada por *M. avium-intracellulare*

7. Una mujer de 43 años de edad VIH positiva con una cifra de 150 linfocitos CD4⁺ acude con disnea. Una determinación de gases en sangre arterial indica hipoxia y la radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales bilaterales. Se confirma la sospecha de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* por broncoscopia y tinción argéntica de los lavados bronquiales. ¿Cuál de los siguientes tratamientos debería iniciarse?

- (A) Isoniacida
- (B) Clindamicina
- (C) Azitromicina
- (D) Miconazol
- (E) Trimetoprima/sulfametoxazol

8. Una mujer de 35 años de edad con diabetes acude a la sala de urgencias con signos y síntomas de infección de vías urinarias, incluyendo fiebre, disuria y bacteriuria. Puesto que tiene diabetes, se le ingresa para tratamiento con ciprofloxacino intravenoso. ¿Cuál es el mecanismo de acción de este fármaco?

- (A) Inhibición de la fracción 30s del ribosoma
- (B) Inhibición de la fracción 50s del ribosoma
- (C) Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana
- (D) Inhibición de la síntesis de RNA
- (E) Inhibición de la girasa de DNA

9. Un hombre mexicanoamericano de 35 años de edad acude con su médico familiar porque su madre que vino de México a visitarlo presenta tuberculosis (TB). El médico familiar hace una prueba del derivado proteínico purificado (PPD) con resultado negativo, pero recomienda la profilaxis contra TB. ¿Cuál de los siguientes fármacos está indicado para la profilaxis de TB en pacientes expuestos?

- (A) Rifampicina
- (B) Etambutol
- (C) Isoniacida
- (D) Estreptomina
- (E) Pirazinamida

10. Una mujer de 19 años de edad se encuentra bajo tratamiento por un alergólogo e inmunólogo desde que supo que presentaba deficiencia de C5-9 (el complejo de ataque de membrana) de la cascada del complemento. Su compañera de cuarto en la universidad recientemente presentó meningitis por *Neisseria meningitidis*. Al enterarse de esto su médico le recomienda que empiece a tomar ¿qué antibiótico para profilaxis?

- (A) Ceftriaxona
- (B) Isoniacida y rifampicina
- (C) Dapsona
- (D) Ácido *para*aminosalicílico (PAS)

11. Una niña de 12 años de edad tuvo un trasplante de médula ósea para tratar una leucemia linfoblástica

aguda. Cinco días después presenta fiebre y los hemocultivos revelan la presencia de *Candida albicans*. ¿Cuál de los siguientes antimicóticos sería apropiado para su uso inmediato?

- (A) Nistatina
- (B) Miconazol
- (C) Clotrimazol
- (D) Ketoconazol
- (E) Anfotericina

12. Un paciente de 23 años de edad con SIDA presenta fiebre, dolor cervical y fotofobia. Es atendido en el servicio de urgencias donde se hace una punción lumbar. El líquido cefalorraquídeo con la tinción de tinta de la India muestra *Cryptococcus neoformans*. ¿Cuál de los siguientes agentes es el preferido para el tratamiento de la meningitis criptocócica?

- (A) Tolnaftato
- (B) Fluconazol
- (C) Griseofulvina
- (D) Cicloserina
- (E) Flucitosina

13. Un graduado reciente de la universidad de 23 años de edad tiene planes de ir a África para trabajar durante un año en Peace Corps antes de regresar para iniciar su carrera de medicina. Visita a su médico familiar para la prescripción de una profilaxis adecuada para el paludismo. Lleva consigo un mapa de los *Centers for Disease Control* que muestra que en el área donde se encontrará se presenta alta incidencia de resistencia a la cloroquina. ¿Qué antipalúdico debería tomar?

- (A) Primaquina
- (B) Doxiciclina
- (C) Mefloquina
- (D) Pirimetamina
- (E) Quinina

14. Un adolescente de 14 años regresa de un viaje mochila al hombro con los Boy Scouts con diarrea acuosa fétida. Ante un interrogatorio más profundo acepta haber tomado agua de un arroyo de montaña sin hervirla. Se envían las heces para estudio coproparasitológico que confirma el diagnóstico de infección por *Giardia lamblia*. ¿Cuál de los siguientes fármacos constituye el tratamiento apropiado?

- (A) Metronidazol
- (B) Nifurtimox
- (C) Suramina
- (D) Mebendazol
- (E) Tiabendazol

15. Un paciente de 42 años de edad con MDS acude al servicio de urgencias con un estado mental cambiante y cefalea. Se ordena una tomografía computarizada y se identifica una lesión anular reforzada. Usted decide tratarlo de manera empírica por la posibilidad de un absceso por *Toxoplasma gondii*. ¿Qué agente debería incluirse en este tratamiento?

- (A) Ivermectina
- (B) Prazicuantel
- (C) Pirimetamina
- (D) Niclosamida
- (E) Pamoato de pirantel

16. Una mujer de 23 años de edad inmunocompetente acude a su médico familiar con “granos” dolorosos en sus estructuras vulvares. A la exploración hay vesículas en la región descrita. Usted sospecha infección por herpes simple con bases clínicas y recomienda ¿cuál de los siguientes?

- (A) Amantadina
- (B) Valaciclovir
- (C) Vidarabina
- (D) Foscarnet
- (E) Rimantadina

17. Una mujer de 23 años de edad VIH positiva acude al obstetra y acepta no haber presentado los últimos dos periodos menstruales, con una prueba de gonadotropina coriónica humana en orina que indica que está embarazada. ¿Qué agente prescribe para disminuir el riesgo de transmisión de VIH al feto?

- (A) Idoxuridina
- (B) Didanosina
- (C) Saquinavir
- (D) Zidovudina
- (E) Interferón α

18. Una mujer de 37 años de edad acude con fiebre, malestar general y dolor de cuadrante superior derecho abdominal. Las pruebas sanguíneas revelan que presenta aumento de sus enzimas hepáticas. Además, la serología de hepatitis indica que es portadora del virus de la hepatitis B. ¿Cuál de los siguientes fármacos se puede usar para su tratamiento?

- (A) Lamivudina
- (B) Zidovudina
- (C) Ribavirina
- (D) Interferón α
- (E) Aciclovir

Respuestas

- 1. La respuesta es A.** Los pacientes con sífilis primaria requieren una sola dosis intramuscular de penicilina G benzatínica. Los preparados orales de penicilina G o V son insuficientes. La doxiciclina tomada durante 14 días constituye un tratamiento alternativo en pacientes alérgicos a la penicilina. La bacitracina es sólo para uso tópico e insuficiente para la sífilis.
- 2. La respuesta es C.** La ceftriaxona es una cefalosporina de tercera generación con excelente penetración al SNC. Todas las cefalosporinas de tercera generación ingresan al SNC. Los agentes de primera y segunda generación, cefazolina y cefuroxima, respectivamente, no entran al SNC. Hay datos limitados sobre la eficacia del agente de cuarta generación, cefepima, para tratar la meningitis.
- 3. La respuesta es D.** La vancomicina es el fármaco ideal para las infecciones graves por *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA). En caso de endocarditis, el tratamiento suele ser de 6 semanas. La resistencia a MRSA con frecuencia se debe a alteración de las proteínas de unión de penicilina, no a lactamasas- β , por lo no serían de utilidad aztreonam, imipenem y ceftriaxona. La gentamicina a menudo se usa junto con penicilinas en un contexto diferente al de MRSA.
- 4. La respuesta es A.** La neomicina se usa para esterilizar el intestino, ya que no es bien absorbida ahí. Es potencialmente nefrotóxica y ototóxica por su baja absorción (1 a 3%). La vancomicina por lo general se usa

por vía intravenosa, aunque disponible por vía oral, y no provee cobertura adecuada para la esterilización intestinal. Aunque disponibles para uso por vía oral, la eritromicina, la nitrofurantoína y ciprofloxacino tampoco brindan la cobertura adecuada.

5. **La respuesta es D.** La doxiciclina, una tetraciclina (inhibidora de la fracción 30S del ribosoma), es el antibiótico ideal para tratar la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, causada por una rickettsia. Se puede usar estreptomycin para tratar la peste y la brucelosis. La bacitracina se usa sólo en forma tópica. Se puede usar ciprofloxacino para tratar el carbunco, y la eritromicina es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de los legionarios.
6. **La respuesta es B.** El síndrome de Stevens-Johnson es una forma de eritema multiforme rara vez asociado con el uso de sulfonamidas. Los pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa están en riesgo de presentar anemia hemolítica. El síndrome del hombre rojo se relaciona con la vancomicina. La anemia aplásica es una rara complicación del uso de la clindamicina. La infección diseminada por *Mycobacterium aviumintracellulare*, más frecuente en pacientes con SIDA, se trata con macrólidos.
7. **La respuesta es E.** La trimetoprima/sulfametoxazol no sólo constituye el tratamiento para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, sino que también debería considerarse para la profilaxis en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o VIH positivos. La azitromicina puede ser útil en pacientes con infección por *Mycobacterium aviumintracellulare* (complejo MAC) y aquellos con SIDA. La isoniácida se usa para tratar la tuberculosis (TB), otra de las enfermedades más frecuentes en los pacientes con SIDA. El miconazol es un agente antimicótico que se usa para la candidosis vulvovaginal.
8. **La respuesta es E.** EL ciprofloxacino es una quinolona, integrante de un grupo de antibióticos que inhiben a la topoisomerasa II bacteriana (DNA girasa). Las clases de antibióticos que inhiben la fracción 30S de los ribosomas incluyen a aminoglucósidos y tetraciclinas. Los inhibidores de la fracción 50S de los ribosomas incluyen cloranfenicol, eritromicina y clindamicina. Los inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana incluyen penicilinas, cefalosporinas y vancomicina. La rifampicina inhibe a la polimerasa de RNA dependiente de DNA (síntesis de RNA).
9. **La respuesta es C.** Es posible utilizar isoniácida sola para la profilaxis de la tuberculosis (TB) en caso de tal exposición. Todos los otros agentes son importantes para el tratamiento de una infección conocida por TB y, a menudo, se usan en combinación con isoniácida. Con frecuencia, rifampicina, etambutol, estreptomycin, isoniácida y piracinamida se usan durante meses juntas, ya que muchas cepas del microorganismo son resistentes a múltiples fármacos.
10. **La respuesta es A.** Los pacientes con mayor riesgo de infección por *Neisseria meningitidis* pueden recibir rifampicina como profilaxis. La ceftriaxona a menudo se usa en casos de meningitis confirmada. La isoniácida se utiliza para la profilaxis con un solo agente en caso de exposición a la tuberculosis. La dapsona y el ácido *para*-aminosalicílico se usan para el tratamiento de la lepra.
11. **La respuesta es E.** La anfotericina se usa para el tratamiento de la candidosis diseminada grave, a veces en combinación con flucitosina. Suele ser tóxica y causa fiebre y escalofrío cuando es administrada en solución. La toxicidad ha disminuido con los preparados liposómicos. La nistatina se usa como tratamiento de la candidosis oral. El miconazol y el clotrimazol son antimicóticos tópicos. El ketoconazol es útil para la candidosis mucocutánea.
12. **La respuesta es B.** El fluconazol es el mejor agente para tratar la meningitis criptocócica y tiene buena penetración al sistema nervioso central (SNC). La flucitosina penetra el SNC y a menudo se usa con otros antimicóticos, ya que suele presentarse resistencia. El tolnaftato y la griseofulvina son agentes tópicos usados en las infecciones por dermatofitos. La cicloserina es un fármaco alternativo que se usa para infecciones por micobacterias y es nefrotóxico, además de causar convulsiones.
13. **La respuesta es C.** La mefloquina es el principal agente usado para la profilaxis en regiones de paludismo

con resistencia a la cloroquina. La primaquina no se usa para la profilaxis antes de la exposición. La doxiciclina se usa junto con quinina para las crisis agudas de paludismo por cepas multirresistentes. La pirimetamina se usa para la supresión, no para ataques agudos.

14. **La respuesta es A.** El metronidazol se usa para tratar infecciones por protozoarios debidas a especies de *Giardia*, *Entamoeba* y *Trichomonas*. El nifurtimox se usa para tratar la enfermedad de Chagas (por *Trypanosoma cruzii*). La suramina se usa para tratar la tripanosomiasis africana. El mebendazol se usa para tratar las infestaciones por gusanos redondos y el tiabendazol para la causada por especies de *Strongyloides*.
15. **La respuesta es C.** La toxoplasmosis se trata con una combinación de pirimetamina y sulfadiacina. La ivermectina se usa para tratar la filariasis, en tanto el prazicuantel, para la esquistosomiasis. Es posible utilizar niclosamida para tratar infestaciones por gusanos planos y el pamoato de pirantel para muchas infestaciones por helmintos.
16. **La respuesta es B.** El valaciclovir tiene relación con el aciclovir, ambos que se usan para tratar el herpes oral y genital en individuos inmunocompetentes. La vidarabina se utiliza en las infecciones más graves de los neonatos, así como para el tratamiento del herpes zóster. Tanto amantadina y rimantadina se usan para el tratamiento de la influenza. El foscarnet se utiliza para tratar la retinitis por citomegalovirus y el herpes simple resistente al aciclovir.
17. **La respuesta es D.** La zidovudina es el único agente con aprobación para prevenir la transmisión fetal de VIH, ya que atraviesa la placenta. La idoxuridina se usa en el tratamiento de la queratitis por virus del herpes simple (VHS). La didanosina se utiliza para tratar la infección por VIH en niños tan pequeños como de seis meses de edad. El saquinavir se usa para tratar la infección por VIH y es un inhibidor de proteasa. El interferón α funciona mejor contra virus con RNA unicatenario.
18. **La respuesta es A.** La lamivudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa de VIH, tiene también actividad contra la enzima correspondiente del virus de la hepatitis B. La zidovudina no muestra tal reacción cruzada. Se pueden usar ribavirina e interferón- α en el tratamiento de la hepatitis C, causada por un virus RNA. El aciclovir es eficaz sólo contra la familia de virus del herpes con polimerasa de DNA.

I. PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

A. Efecto terapéutico de los agentes anticancerosos

1. Puesto que es posible que el cáncer surja potencialmente de una sola célula maligna, la meta de la quimioterapia es la **eliminación total de las células tumorales** o neoplásicas.
2. El tratamiento temprano es crítico porque a mayor carga de tumor más difícil eliminar la enfermedad.
3. El logro de un **efecto por el tratamiento** a menudo requiere fármacos que tienen un estrecho **índice terapéutico** (IT); se pueden requerir combinaciones de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, toxicidades limitantes en las dosis y resistencia cruzada, para disminuir al mínimo sus efectos adversos sobre las células no neoplásicas (figura 12-1).
4. Suele alcanzarse un efecto terapéutico al eliminar las **células en proliferación activa**, que son más sensibles a los agentes quimioterapéuticos. Puesto que las células normales y las afectadas por el cáncer tienen sensibilidad similar ante esta clase de agentes, sus efectos adversos se observan sobre todo en las normales no neoplásicas en división activa, como las **células madre de médula ósea, las de la mucosa gástrica e intestinal y los folículos pilosos**.
5. El logro de un efecto terapéutico puede involucrar el uso de fármacos, a veces en forma secuencial, que actúan sólo en **etapas específicas del ciclo celular** (p. ej., las fases S y M; figura 12-2).

B. Resistencia

1. Resistencia primaria

- a. Se observa en las células tumorales que **no responden al tratamiento inicial** con el uso de los fármacos disponibles en la actualidad.
- b. La resistencia primaria tiene relación con la **frecuencia de mutaciones espontáneas** ($10^{-5} - 10^{-10}$). Hay menos probabilidad de que una carga tumoral pequeña contenga células resistentes. La probabilidad de que cualquier población tumoral presente resistencia primaria a dos fármacos sin resistencia cruzada es todavía menor (aproximadamente el producto de dos probabilidades individuales).

2. Resistencia adquirida

- a. **Se presenta o aparece durante el tratamiento.**
 - b. La resistencia adquirida puede ser resultado de la **amplificación de genes diana** (p. ej., el gen de la reductasa de dihidrofolato, que es diana de **metotrexato**). También ocurre amplificación genética en el **fenotipo de resistencia a fármacos múltiples** (gen *MDR1*). En este caso, las células producen un exceso de glucoproteínas de superficie celular (**glucoproteínas P**) que transportan de manera activa a los productos naturales voluminosos fuera de las células (tabla 12-1). Como resultado, la célula no puede acumular concentraciones tóxicas de varios tipos de fármacos diferentes.
3. **Santuarios farmacológicos.** Puede ocurrir resistencia por la incapacidad de los agentes de quimioterapia de alcanzar cifras suficientes “de eliminación” en algunos tejidos (p. ej., cerebro, ovarios, testículos).

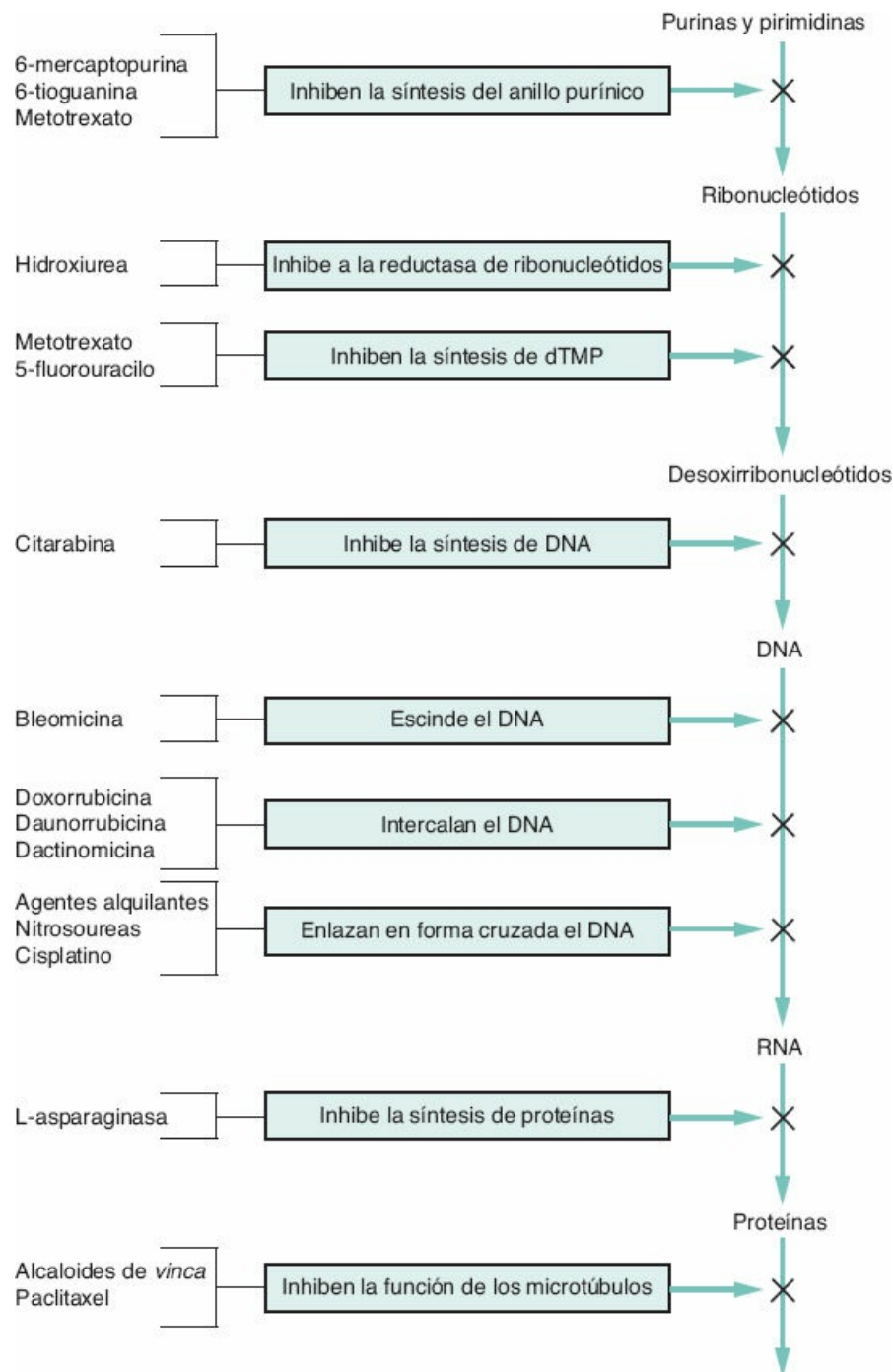


FIGURA 12-1. Sitios de acción de los fármacos para la quimioterapia en el cáncer.

II. AGENTES ALQUILANTES (seleccionados)

A. Características generales

1. Los agentes alquilantes con utilidad clínica tienen un **centro electrofílico**, que se enlaza de manera covalente con los centros nucleofílicos de las moléculas diana.

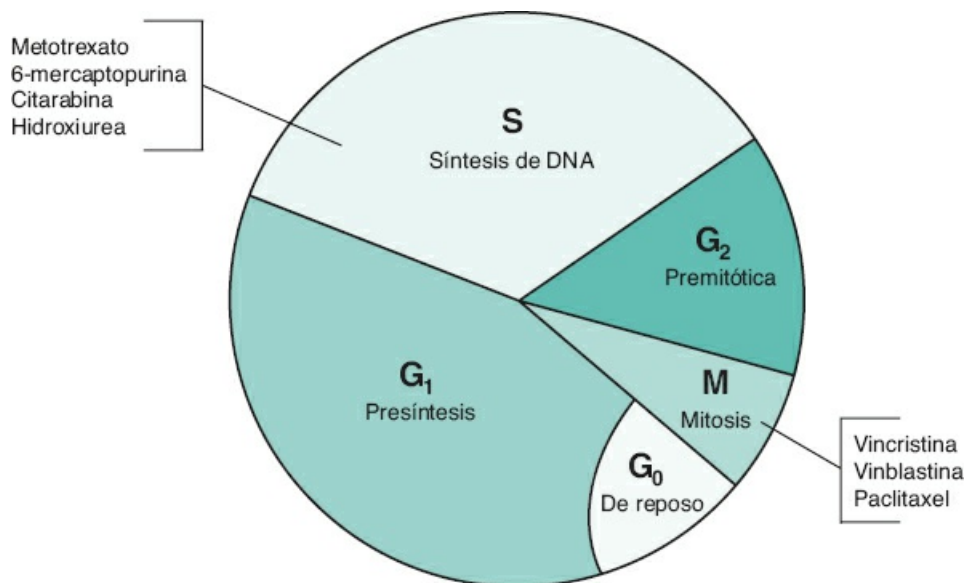


FIGURA 12-2. Especificidad de algunos agentes antitumorales respecto del ciclo celular. La S es la fase de síntesis de DNA; la G₂ es la fase premitótica de síntesis de componentes esenciales para la mitosis; M es la fase de mitosis, en la que ocurre la división celular; G₁ es la fase de síntesis de los componentes esenciales para la correspondiente del DNA; G₀ es una fase de “reposo” a la que las células pueden ingresar cuando no están dividiéndose.

- Los agentes alquilantes hacen diana en el **nitrógeno y el oxígeno de las purinas y pirimidinas** del DNA, lo que puede llevar a formar enlaces cruzados anormales de sus cadenas. Estos agentes también hacen diana en **otros fragmentos biológicos críticos** que incluyen los grupos carboxilo, imidazol, amino, sulfhidrilo y fosfato, que presentan alquilación.
- Estos agentes pueden actuar en todas las etapas del ciclo celular, pero las células son más susceptibles a la alquilación en las **fases G1 tardía a S**.

t a b l a 12-1 El gen de resistencia a fármacos múltiples (<i>MDR</i>): especificidad y distribución celular de los fármacos	
Fármacos afectados por el <i>MDR</i>	Fármacos no afectados por el <i>MDR</i>
Adriamicina	Metotrexato
Daunomicina	6-tioguanina
Dactinomicina	Citarabina
Plicamicina	Ciclofosfamida
Etopósido	BCNU
Vinblastina	Bleomicina
Vincristina	Cisplatino
VP-16	
Tejidos con expresión elevada del <i>MDR</i>	Tejidos con expresión baja del <i>MDR</i>
Colon	Médula ósea
Hígado	Mama
Páncreas	Ovario
Riñón	Piel
Suprarrenal	Sistema nervioso central

- La resistencia adquirida** puede involucrar un aumento en los procesos de reparación del DNA, reducir la permeabilidad celular al fármaco, aumentar el metabolismo y la producción de glutatión (y otras moléculas con contienen grupos tiol), que neutralizan los agentes alquilantes por una reacción de conjugación catalizada enzimáticamente por la transferasa S de glutatión.

5. Con excepción de la ciclofosfamida, los agentes alquilantes de administración parenteral son **vesicantes directos** y pueden dañar los tejidos en el sitio de inyección.
6. Ocurre algún grado de **leucopenia** con dosis terapéuticas adecuadas de todos los agentes alquilantes orales.
7. La toxicidad limitante de la dosis es la **supresión de la médula ósea**. Los agentes alquilantes son también altamente tóxicos para las **células de mucosas en división**, y causan úlceras orales y gastrointestinales (GI).
8. La mayor parte de estos agentes también produce náusea y vómito, que se pueden disminuir al mínimo por el tratamiento previo con **antagonistas de la 5-HT₃**. Además, la mayor parte de estos agentes alquilantes puede causar **esterilidad** y **alopecia**, ésta última frecuente.
9. Los pacientes con **xerodermia pigmentosa** son hipersensibles a los agentes alquilantes.
10. Los agentes alquilantes son **mutágenos** y pueden causar **cáncer secundario** (p. ej., leucemia) y esterilidad en etapas posteriores de la vida.

B. Ciclofosfamida e ifosfamida: mostazas nitrogenadas.

1. **Mecanismo de acción:** la ciclofosfamida se activa metabólicamente hasta la 4-hidroxíciclofosfamida, que a su vez se desintegra de manera no enzimática hasta aldofosfamida. En las células tumorales, la aldofosfamida es desintegrada hasta **mostaza de fosforamida**, tóxica para las células tumorales, y **acroleína**, el agente que se sospecha es causa de la cistitis hemorrágica estéril.
2. **Propiedades farmacológicas:** se puede administrar la ciclofosfamida por vía oral, intravenosa (IV), o intramuscular.
3. **Usos terapéuticos:** se usa la ciclofosfamida para tratar linfomas no Hodgkin, leucemias, micosis fungoides, mieloma múltiple, retinoblastoma, carcinoma mamario y ovárico, y el cáncer pulmonar de células pequeñas. Es un componente de muchos tratamientos combinados para una diversidad de cánceres (tabla 12-2). También se usa en algunos trastornos autoinmunitarios, como la nefritis y la arteritis lúpicas.
4. **Efectos adversos:** la ciclofosfamida conlleva menor incidencia de trombocitopenia que la **mecloretamina** (ver más adelante), pero la **inmunosupresión** es aún su efecto tóxico más importante. Se puede prevenir la **cistitis hemorrágica** inducida por acroleína mediante la coadministración del compuesto sulfhidrílico, 2-mercaptoetansulfonato (**MESNA**), que neutraliza la acroleína ante el pH ácido de la orina, acetilcisteína, o hidratación cuantiosa. A menudo se presenta alopecia reversible.
5. **La ifosfamida** es un análogo de la ciclofosfamida con menor potencial de causar cistitis hemorrágica. Su toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) y el aparato urinario limita su uso a aplicaciones especiales (cáncer testicular, rescate de células madre).

t a b l a 12-2 Esquemas combinados comunes		
ABVD	Adriamicina (doxorrubicina), bleomicina, vinblastina dacarbazina	Linfoma de Hodgkin
BEP	Bleomicina, etopósido, platino (cisplatino)	Cáncer testicular
CHOP	Ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorrubicina), vincristina, prednisona	Linfoma no Hodgkin
CAF	Ciclofosfamida, adriamicina (doxorrubicina), 5-FU	Cáncer mamario
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, 5-FU	Cáncer mamario
FOLFOX	5-FU, oxaliplatino, leucovorina	Cáncer colorrectal
MOPP	Mecloretamina, vincristina, prednisona, procarbazona	Linfoma de Hodgkin
MVAC	Metotrexato, vinblastina, adriamicina, cisplatino	Cáncer vesical
R-CHOP	Rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina (doxorrubicina), vincristina, prednisona	Linfoma no Hodgkin
PVB	Platino (cisplatino), vinblastina, bleomicina	Cáncer testicular
VAD	Vincristina, adriamicina (doxorrubicina), dexametasona	Mieloma múltiple

C. Mecloretamina: mostaza nitrogenada

1. **Propiedades farmacológicas:** la mecloretamina se administra IV y produce **reacciones locales** graves.

2. **Usos terapéuticos:** este agente se usa principalmente en el **esquema MOPP** (tabla 12-2) como tratamiento de segunda línea del **linfoma de Hodgkin**.
3. **Efectos adversos:** **leucopenia y trombocitopenia** son toxicidades limitantes de la dosis; se administran ciclos de tratamiento repetidos sólo después de la recuperación de la función de la médula ósea. Su uso puede revelar infecciones víricas latentes (p. ej., herpes zóster).

D. Melfalán y clorambucilo: mostazas nitrogenadas

1. La farmacología de melfalán y clorambucilo es similar a la de la mecloretamina. Estos agentes se administran por vía oral.
2. El **melfalán** suele usarse para tratar el **mieloma múltiple** y los **carcinomas de ovario y mama**. Es el agente ideal para tratar la **leucemia linfocítica crónica**. Su toxicidad tiene relación sobre todo con la mielosupresión. Náusea y vómito son infrecuentes; no ocurre alopecia.
3. Se usa el **clorambucilo** para tratar **leucemia linfocítica crónica, algunos linfomas y la enfermedad de Hodgkin**. Produce una supresión de médula ósea menos grave que otras mostazas nitrogenadas.

E. Busulfán: alquil sulfonato; **tiotepa** (tiofosforamida de trietileno): etilenimina

1. El busulfán se administra por vía oral para tratar la **leucemia mielógena crónica** y otros trastornos mieloproliferativos. Produce efectos adversos relacionados con la **mielosupresión**. Sólo ocasionalmente causa náusea y vómito. A dosis altas, produce una **fibrosis pulmonar** rara, pero a veces fatal, “el pulmón de busulfán”. Su uso tiene relación con la insuficiencia suprarrenal y la pigmentación cutánea.
2. La **tiotepa** es una etilenimina que se convierte rápidamente en su metabolito activo trietilenefosforamida (TEPA) por acción de las oxidasas de función mixta hepáticas; se usa en esquemas de quimioterapia de dosis altas; tiene actividad contra el cáncer ovárico. Su principal toxicidad es la mielosupresión.

F. Carmustina, lomustina: nitrosoureas

1. **Mecanismo de acción:** carmustina y lomustina son muy lipofílicas; **cruzan la barrera hematoencefálica**. Estas nitrosoureas pueden alquilar el DNA y carbamilar las proteínas intracelulares.
2. **Propiedades farmacológicas:** estos agentes se administran por vía oral, excepto la **carmustina**, que se administra IV.
3. **Usos terapéuticos:** carmustina, lomustina y semustina son útiles para el tratamiento de la **enfermedad de Hodgkin** y otros linfomas, así como de **tumores cerebrales**.
4. **Efectos adversos:** estos agentes son notoriamente **mielosupresores**, pero con un efecto diferido, posiblemente de hasta 6 semanas. El uso de estos agentes puede también causar **insuficiencia renal**.

G. Dacarbazina: triazina

1. **Mecanismo de acción:** la dacarbazina se activa en el hígado al cambiar hasta un metabolito que por descomposición produce iones carbonio alquilantes citotóxicos.
2. **Propiedades farmacológicas:** la dacarbazina se administra IV (su extravasación puede causar necrosis tisular) y es componente del esquema **ABVD** (adriamicina, bleomicina, vinblastina, y dacarbazina).
3. **Usos terapéuticos:** la dacarbazina se usa para tratar el **linfoma de Hodgkin, el melanoma maligno y los sarcomas de tejidos blandos**.
4. **Efectos adversos:** la dacarbazina produce **mielosupresión** moderada. Se presentan náusea y vómito en 90% de los pacientes. También ocurren síntomas similares a los de influenza.

H. Procarbazina: triazina

1. **Mecanismo de acción:** la procarbazina es una hidrazina sustituida que necesita activación metabólica. Produce roturas cromosómicas e inhibe la síntesis de **DNA, RNA y proteínas**.
2. **Propiedades farmacológicas:** la procarbazina se administra por **vía oral**. Es lipofílica e ingresa a la mayor parte de las células por difusión; **se encuentra presente en el LCR**. No presenta resistencia cruzada con otros fármacos anticancerosos.
3. **Usos terapéuticos:** la procarbazina es particularmente útil para el tratamiento de la **enfermedad de Hodgkin**, como parte del **esquema MOPP**; también es activa contra el **linfoma no Hodgkin** y los **tumores cerebrales**.
4. **Efectos adversos:** la procarbazina con mayor frecuencia produce **leucopenia y trombocitopenia**, así como trastornos GI. La mielosupresión es dependiente de la dosis. Este agente conlleva un **riesgo de**

10% de causar leucemia aguda. La procarbazina aumenta los efectos de los **sedantes**. También produce **esterilidad**. La procarbazina es un débil inhibidor de la oxidasa de monoaminas, que puede causar **hipertensión**, en particular en presencia de agentes simpaticomiméticos y **alimentos con elevado contenido de tiramina**.

I. Mitomicina

1. **Mecanismo de acción:** la mitomicina es un **antibiótico** natural que se activa en el ámbito intracelular por un agente alquilante que causa roturas unicasenarias por mecanismos de radicales libres.
2. **Propiedades farmacológicas:** la mitomicina se administra IV. Su extravasación puede causar una lesión local.
3. **Usos terapéuticos:** la mitomicina se usa para el tratamiento paliativo de los carcinomas gástricos.
4. **Efectos adversos:** su toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión.

J. Cisplatino, carboplatino, oxaliplatino

1. **Mecanismo de acción:** el cisplatino es un compuesto que ingresa a las células por difusión y transporte activo. Después de la sustitución intracelular de sus átomos de cloro por agua, actúa **formando un complejo con el DNA para constituir enlaces cruzados**. Las **guaninas** adyacentes son las sometidas con mayor frecuencia a enlace cruzado, lo que lleva a la **inhibición de la replicación y transcripción del DNA**. El efecto del cisplatino tiene más prominencia durante la fase S del ciclo celular.
2. **Propiedades farmacológicas:** el cisplatino se administra por vía **IV**.
3. **Usos terapéuticos:** el cisplatino se utiliza para tratar los **tumores testiculares** (por lo general junto con bleomicina y vinblastina, en el **esquema de PVP, o etopósido**, en el **esquema de BEP**), **carcinomas ováricos** (junto con **doxorubicina**), y **carcinomas vesicales**. También se utiliza para tratar varios otros carcinomas.
4. **Efectos adversos:** la toxicidad limitante de la dosis del cisplatino es de **daño acumulativo de los túbulos renales**, que puede ser irreversible después de dosis elevadas o repetidas, pero que sistemáticamente se **previene por hidratación y diuresis**. Este agente casi siempre produce **náusea y vómito**. Es **ototóxico**, con presencia de acufenos y pérdida auditiva, y también produce **neuropatía periférica**. El cisplatino es apenas moderadamente mielosupresor.
5. El **carboplatino** es un compuesto de administración IV derivado del platino para pacientes con **cáncer ovárico**, así como **linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer testicular y cánceres transicionales de las vías urinarias**. Este agente conlleva **toxicidades similares, pero menos graves que el cisplatino**; por lo tanto lo ha sustituido en algunos esquemas combinados de quimioterapia. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la **mielosupresión**.
6. El **oxaliplatino**, otro compuesto de platino, se usa para el tratamiento de **cáncer de colon metastásico**, junto con **5-FU y leucovorina** (esquema FOLFOX). Este agente puede causar mielosupresión y **neuropatía periférica**.

III. ANTIMETABOLITOS (seleccionados)

A. Características generales

1. Los antimetabolitos son fármacos **específicos de la fase S**, análogos estructurales de metabolitos esenciales que interfieren con la síntesis de DNA.
2. La **mielosupresión** es la toxicidad limitante de las dosis de todos los fármacos de esta clase.

B. Metotrexato

1. **Mecanismo de acción:** el metotrexato (MTX) es un **análogo del ácido fólico** que **inhibe a la reductasa de dihidrofolato (DHFR)**, lo que disminuye el cúmulo de tetrahidrofolato requerido para la conversión de ácido desoxiuridílico (dUMP) en ácido desoxitimidílico (dTMP) y, en consecuencia, no se forma el N^5,N^{10} -metilentetrahidrofolato. El resultado neto es una **inhibición indirecta de la síntesis de DNA** (figura 12-3). El metotrexato también inhibe la síntesis de RNA y proteínas. Este agente también inactiva

las enzimas involucradas en el **metabolismo del folato**, incluida la reductasa de dihidrofolato.

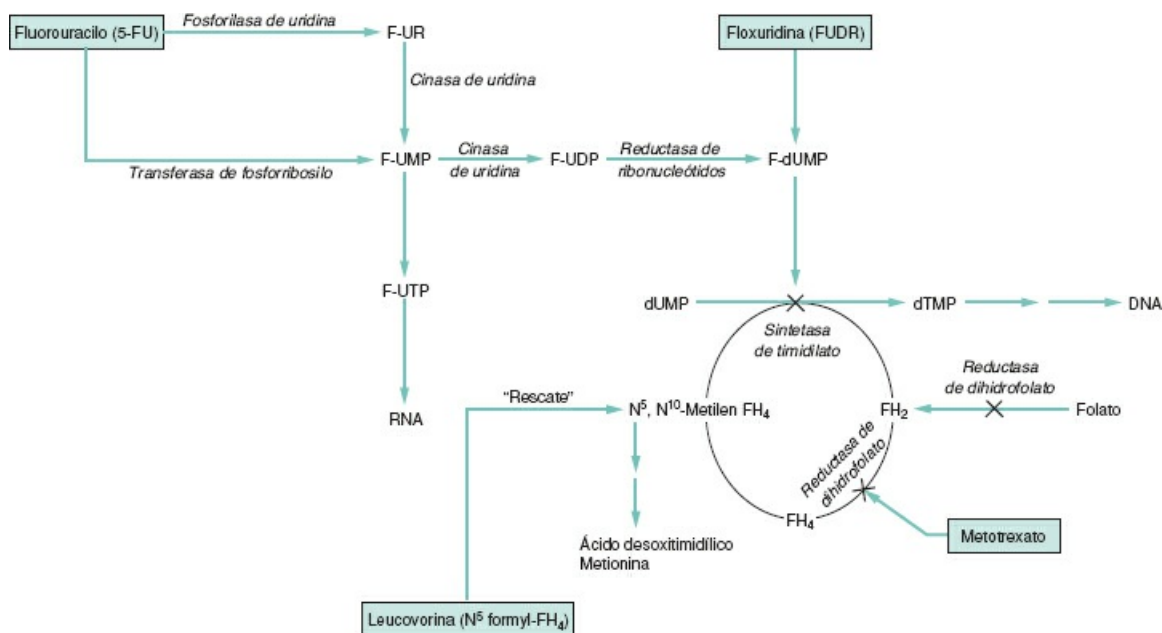


FIGURA 12-3. Mecanismo de acción de fluorouracilo, floxuridina, metotrexato y leucovorina (5-FU, 5-fluorouracilo; dUMP, monofosfato de desoxiuridina; FH₂, dihidrofolato; FH₄, tetrahidrofolato).

- Ocurre **resistencia** por defectos del transporte y también amplificación o alteraciones en el gen de la reductasa de dihidrofolato.
- Propiedades farmacológicas:** el metotrexato se administra por vía oral, IV, intramuscular o intratecal. Se traslada al interior de las células por transportadores de folato y se activa hasta diversas formas de poliglutamato. El metotrexato se transporta poco a través de la barrera hematoencefálica. Se alcanzan concentraciones terapéuticas en el SNC sólo con dosis altas o por administración **intratecal**, como para tratar o prevenir la meningitis leucémica.
- Usos terapéuticos:** el metotrexato es un agente importante para tratar la **leucemia linfoblástica aguda infantil**, el **coriocarcinoma** en las **mujeres** y otros tumores del trofoblasto. También es útil en combinación con otros preparados para el tratamiento del **linfoma de Burkitt y otros linfomas no Hodgkin**, el **sarcoma osteogénico**, el carcinoma pulmonar y los carcinomas de cabeza y cuello. El metotrexato se puede usar para el tratamiento de la **psoriasis grave** y se ha utilizado para la inmunosupresión después del trasplante o en el tratamiento de una diversidad de **trastornos inmunitarios**, incluidas la **artritis reumatoide refractaria**, la enfermedad de Crohn, la arteritis de Takayasu y la granulomatosis de Wegener.
- Efectos adversos:** el metotrexato es **mielosupresor** y produce leucopenia intensa, aplasia de médula ósea y trombocitopenia. La vigilancia de las dosis y el **“rescate” con leucovorina (ácido folínico)** son adyuvantes importantes del tratamiento exitoso (la leucovorina se convierte en un factor esencial por la acción de la sintetasa del timidilato). Este agente puede causar **trastornos GI graves**. Se presentan otros efectos adversos en la mayor parte de los aparatos y sistemas corporales; son frecuentes la alopecia, cefalea y mucositis. Es probable que ocurra **toxicidad renal** a dosis altas por precipitación (cristaluria) del metabolito 7-OH del metotrexato.

C. Pemetrexed

- Mecanismo de acción:** la principal acción del pemetrexed es la inhibición de sintetasa de timidilato (figura 12-3).
- Propiedades farmacológicas:** como el metotrexato, se traslada al interior de la célula por transportadores de folato y se activa hasta diversas formas de poliglutamato.
- Usos terapéuticos:** tiene aprobación de uso junto con **cisplatino** para tratar el **mesotelioma y el cáncer**

pulmonar no microcítico.

4. **Efectos adversos:** la **mielosupresión** es el principal efecto adverso limitante de la dosis. Otros efectos adversos notorios incluyen mucositis y también edema de manos y pies (síndrome de mano-pie) que se trata con dexametasona. Los complementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ disminuyen la intensidad de la toxicidad.

D. Citarabina

1. **Mecanismo de acción:** la citarabina es un **antagonista de pirimidina** análogo de la 2'-desoxicitidina. La acumulación de uno de sus metabolitos, el trifosfato de Ara-CTP, inhibe la actividad de las **polimerasas de DNA** y, cuando se incorpora a ésta molécula, produce alteración de la función del recién replicado. La citarabina tiene mayor actividad en la **fase S** del ciclo celular.
2. **Resistencia:** ocurre a través de cambios de cualquiera de las **enzimas** requeridas para conversión del nucleósido a sus diversas formas fosforiladas.
3. **Propiedades farmacológicas:** la citarabina se administra **IV**, en general en solución continua o por vía intratecal, debido a que la absorción después de su administración oral es mala e impredecible.
4. **Usos terapéuticos:** la citarabina se usa para tratar la **leucemia mielógena aguda (LMA)** y el **linfoma no Hodgkin**.
5. **Efectos adversos:** la citarabina produce **mielosupresión** importante y puede causar leucopenia grave, trombocitopenia, anemia y trastornos GI.

E. 5-fluorouracilo (5-FU) y floxuridina

1. **Mecanismo de acción:** el 5-fluorouracilo es un **antagonista de pirimidinas** que necesita conversión al monofosfato 5' de la 2'-desoxiuridina-5 flúor, F-dUMP, que inhibe a la **sintetasa de timidilato** y, por lo tanto, la producción de dTMP y DNA mediante la formación de un complejo terciario entre ella, el N⁵, N¹⁰-metilentetrahidrofolato y la enzima (ver figura 12-3). La **floxuridina**, un análogo del 5-fluorouracilo, es una pirimidina fluorada.
2. **Resistencia:** suele deberse a una menor conversión en F-UMP o amplificación o alteración de la sintetasa de timidilato.
3. **Propiedades farmacológicas:** el 5-fluorouracilo se administra IV; también se utiliza tópicamente para tratar los cánceres cutáneos. Es desintegrado muy rápido por la deshidrogenasa de dihidropirimidina (DPD), que puede estar ausente en hasta 5% de los pacientes más susceptibles a los efectos adversos del 5-FU.
4. **Usos terapéuticos:** el fluorouracilo es útil en algunos tipos de carcinomas sólidos; el principal uso de este agente es para el tratamiento de los **carcinomas colorrectales**. También es eficaz contra los **carcinomas de mama, páncreas, hígado y otros**. Aplicado **tópicamente**, el fluorouracilo se usa para tratar **queratosis premalignas y los carcinomas de células basales superficiales**.
5. **Efectos adversos:** este agente es notoriamente **mielosupresor**. El fluorouracilo produce trastornos GI, alopecia y manifestaciones neurológicas, junto con otros efectos tóxicos.

F. Capecitabina es un profármaco que se **convierte a 5-FU** una vez ingerido. Se trata de un agente **oral** usado para el **cáncer mamario y el colorrectal metastásicos**. La **mielosupresión** es frecuente con el uso de este agente, así como en **síndrome de “mano y pie”**. Las enzimas hepáticas deben vigilarse también, ya que la capecitabina puede aumentar las concentraciones de **bilirrubina**.

G. Gemcitabina es un **antagonista de pirimidina que inhibe la síntesis de DNA** a través de la terminación de su cadena y otros mecanismos. Es un agente **IV** usado para tratar el **cáncer pancreático** así como el **cáncer pulmonar no microcítico y el vesical**. Su principal efecto limitante es la **mielosupresión**.

H. 6-mercaptopurina y 6-tioguanina

1. **Mecanismo de acción:** 6-mercaptopurina y 6-tioguanina son **antagonistas de las purinas (análogos de hipoxantina y guanina, de manera respectiva)**. Requieren convertirse a ribonucleótidos por la vía de rescate de la enzima fosforibosiltransferasa de hipoxantina-guanina (**HGPRT**) para producir el 5' fosfato de 6-tioguanosina (6-tioGMP) y 6-tioinosina-5'-fosfato (T-IMP). El 6-tioGMP puede fosforilarse adicionalmente e incorporarse al DNA, que parece ser su principal sitio de acción, aunque se desconoce el mecanismo preciso de la citotoxicidad. El T-IMP se acumula e **inhibe el metabolismo de los**

nucleótidos en varios pasos. Puede convertirse en derivados de **tioguanina** y también incorporarse al DNA.

2. La **resistencia**, en general, se debe a **deficiencia de HGPRT de las células tumorales**.
3. **Propiedades farmacológicas:** se pueden administrar **6-mercaptopurina** y **6-tioguanina** por vía oral. La **6-mercaptopurina** se inactiva por una reacción catalizada por la oxidasa de xantinas. En presencia del inhibidor de la oxidasa de xantinas, alopurinol, es necesario disminuir significativamente la dosis de 6-MP para evitar aumentar la toxicidad.
4. **Usos terapéuticos:** la **6-mercaptopurina** es útil para el tratamiento de la **leucemia linfoblástica aguda (LLA)**. Se usa **6-tioguanina** para tratar LLA y la **leucemia mielógena aguda (LMA)**.
5. **Efectos adversos:** la **depresión de la médula ósea** es la toxicidad limitante de la dosis. Se observa hepatotoxicidad. Se presentan trastornos GI, incluidos anorexia, náusea y vómito (menores con 6-MP).

I. Cladribina, un **antagonista** de purina, es un **análogo de adenosina** que se administra IV y es resistente a la desaminasa de adenosina. Su forma fosforilada da lugar a la **síntesis de DNA**. Este agente se usa para la **leucemia de células pilosas** y el **linfoma no Hodgkin**. La cladribina es mielosupresora de manera transitoria.

J. Fludarabina, un **antagonista de purinas**, se administra IV, interfiere con la **síntesis de DNA** e induce la **apoptosis celular**. Este agente se utiliza para el tratamiento de **leucemia linfocítica crónica (LLC)** y el **linfoma no Hodgkin**. Su principal efecto secundario es la **mielosupresión**.

IV. PRODUCTOS NATURALES

A. Alcaloides de vinca

1. Los alcaloides de vinca interfieren con el ensamblaje de los microtúbulos y bloquean a las células en mitosis. Estos agentes tienen mayor actividad durante la **metafase** mitótica, con impedimento de la migración cromosómica y la división celular.
2. La **resistencia** suele manifestarse por cifras aumentadas del producto del **gen MDR1, glucoproteína P**, que transporta a los fármacos fuera de la célula.
3. **Vinblastina**
 - a. La vinblastina, administrada IV en combinación con otros agentes, se utiliza para tratar el **linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin**, así como diversos tumores sólidos.
 - b. Aunque un biomarcador de su efecto terapéutico, la **supresión de médula ósea con leucopenia** constituye la toxicidad limitante de la dosis; otros efectos adversos incluyen **toxicidad neurológica**, náusea y vómito, alopecia y ulceración por extravasación subcutánea.
4. **Vincristina:** la vincristina, administrada por vía IV en combinación con otros agentes, se utiliza para el tratamiento de la **leucemia linfoblástica aguda**, el **linfoma de Hodgkin y el no Hodgkin**, así como el **neuroblastoma**; es **menos tóxica** para la médula ósea que la **vinblastina**. Las **neuropatías periféricas** constituyen las toxicidades limitantes de la dosis. Es posible que este agente también cause **estreñimiento grave** y alopecia.
5. La **vinorelbina:** administrada por vía oral, se usa para tratar el **cáncer pulmonar no microcelular**, el **mamario** y el **ovárico**. Tiene características de toxicidad intermedias con relación a vinblastina y vincristina.

B. Taxanos: paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel

1. **Mecanismo de acción:** el **paclitaxel**, administrado IV, se une a los **microtúbulos** y los **estabiliza**, por **incremento de la polimerización de la tubulina**, que da lugar a la detención de las **células en mitosis**.
2. La **resistencia** se asocia con la expresión de la **glucoproteína P**.
3. **Usos terapéuticos:** el **paclitaxel** muestra su actividad en el **cáncer ovárico**, así como en el de **mama** y el **pulmonar no microcítico**, además del **sarcoma de Kaposi**.
4. **Efectos adversos:** **mielosupresión** y **neuropatías periféricas** son las toxicidades limitantes de la dosis.

El paclitaxel también causa **hipersensibilidad** específica del vehículo (50% de aceite de ricino polietoxilado y 50% de etanol) usado para su administración. La coadministración de un antagonista del receptor H_1 de histamina (p. ej., difenhidramina), un antagonista del receptor H_2 de histamina (p. ej., cimetidina) y la dexametasona, disminuye el impacto de la hipersensibilidad.

5. El **docetaxel** tiene propiedades similares al paclitaxel. Se usa principalmente como agente alternativo para tratar los **cánceres de mama, próstata, pulmonar no microcítico, gástrico y ovárico**, entre otros. El **cabazitaxel** es similar en todos los aspectos a los otros taxanos. Sin embargo, muestra su actividad en los tumores resistentes a múltiples fármacos.

C. Epipodofilotoxinas: etopósido: el etopósido, administrado por vía IV, detiene a las células en la fase G_2 . Actúa formando un complejo terciario con la **topoisomerasa II** y el DNA, con el resultado de roturas bicatenarias del DNA. Se utiliza para **tumores testiculares** y, en combinación con cisplatino, para los **carcinomas pulmonares microcelulares**. La **leucopenia** es la toxicidad limitante de la dosis.

D. Antibióticos (fármacos seleccionados)

1. **Doxorrubicina, daunorrubicina, idarrubicina, dactinomicina, epirubicina, valrubicina y mitoxantrona.**

- a. **Mecanismo de acción:** la **doxorrubicina** y otros antibióticos antitumorales, aislados de especies de *Streptomyces*, son **agentes de intercalación en el DNA** que bloquean la **síntesis de DNA y RNA**. También desintegran al DNA por **inhibición de la topoisomerasa II** o por la **generación** de radicales aniónicos **superóxido**, con actividad en todas las fases del ciclo celular.
- b. La **resistencia** se debe a menor acumulación del fármaco en relación con la generación de **glucoproteína P** y **alteración de la topoisomerasa II**.
- c. **Propiedades farmacológicas:** todos son de administración IV.
- d. **Usos terapéuticos:**
 - (1) La **doxorrubicina** se usa en muchos esquemas combinados estándar. Se utiliza para tratar los **linfomas de Hodgkin y no Hodgkin y los cánceres de mama, vejiga, ovario y pulmón**. Los otros usos de este agente son en leucemias, mieloma múltiple y cánceres tiroideos, entre otros.
 - (2) **Daunorrubicina e idarrubicina** se usan principalmente en el tratamiento de las **leucemias linfocítica aguda y mielógena**.
 - (3) La **dactinomicina** se usa para tratar el rhabdomioma y el tumor de Wilms.
 - (4) La **epirubicina** se usa para tratar el cáncer mamario. La **valrubicina** se utiliza para tratar el cáncer vesical refractario.
 - (5) La **mitoxantrona** se utiliza para tratar el cáncer de próstata y el mamario así como el linfoma no Hodgkin.
- e. **Efectos adversos:** estos agentes producen **cardiomiopatías aguda y crónica** limitantes de la dosis. La forma aguda incluye arritmias y miocarditis, que suelen ser transitorias y sin consecuencias clínicas. La **forma crónica**, relacionada con la generación de **radicales libres**, puede causar **insuficiencia cardíaca**. También son **mielosupresoras**. Pueden observarse además mucositis.

2. **Bleomicina**

- a. **Mecanismo de acción:** la bleomicina es una mezcla de glucopéptidos quelantes del cobre aislados de *Streptomyces verticillus*. Se une al DNA con formación de radicales libres, lo que da lugar a la **escisión y desintegración de su cadena**. Las células se acumulan en la fase G_2 del ciclo celular.
- b. La **resistencia** a bleomicina es mediada por cifras crecientes de hidrolasa o una mayor actividad de reparación del DNA.
- c. **Propiedades farmacológicas:** la bleomicina se administra por vía parenteral. Es **inactivada por la hidrolasa**, que se encuentra en muchos tejidos, **excepto pulmones y piel**, que presentan baja actividad de hidrolasa y son asiento de toxicidad importante.
- d. **Usos terapéuticos:** la bleomicina se usa para tratar el carcinoma testicular, los carcinomas de células escamosas, los linfomas de Hodgkin y otros, así como el cáncer de cabeza y cuello.
- e. **Efectos adversos:** el efecto adverso más grave es una **toxicidad pulmonar con fibrosis, relacionada**

con la dosis, acumulativa, que puede ser fatal. La bleomicina también causa **toxicidad cutánea grave**. Se presentan reacciones agudas que pueden ser fatales en 1% de los pacientes con linfoma, **similares a la anafilactoide**, de hipertermia intensa, hipotensión y colapso cardiorrespiratorio. La bleomicina causa mielosupresión mínima.

E. Camptotecinas

1. **El topotecán** inhibe a la **topoisomerasa I** (una enzima que permite la relajación y replicación de regiones específicas del DNA superenrollado), lo que da como resultado **daño del DNA**. El topotecán se usa como tratamiento alternativo del **cáncer ovárico y el pulmonar microcítico**. El principal efecto secundario de este fármaco es la **mielosupresión**.
2. El **irinotecán** inhibe además a la **topoisomerasa I**. Este agente se usa en combinación con **5-FU y leucovorina** para tratar el **cáncer colorrectal metastásico**. Su toxicidad incluye **diarrea**, que puede ser grave y **mielosupresión**.

V. AGENTES DIVERSOS

A. Hidroxiurea

1. **Mecanismo de acción:** la hidroxiurea inhibe a la **reductasa del difosfato de ribonucleósido** (durante la fase S del ciclo celular), que cataliza la conversión de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos y es crucial para la **síntesis del DNA**.
2. **Usos terapéuticos:** la hidroxiurea se usa principalmente para el tratamiento de la **leucemia granulocítica crónica** y otros trastornos mieloproliferativos. Este agente también se usa para tratar las **crisis drepanocíticas**.
3. **Efectos adversos:** los principales efectos adversos de la hidroxiurea son la **depresión hematopoyética y la disfunción GI**.

B. L-asparaginasa

1. **Mecanismo de acción:** la L-asparaginasa es una enzima que **disminuye la concentración de L-asparaginasa**, un aminoácido **no sintetizado por algunos tumores**, para **inhibir la síntesis de proteínas** y la división celular. Este agente es **sinérgico con el metotrexato** cuando se administra el análogo de ácido fólico antes de la L-asparaginasa.
2. **Propiedades farmacológicas:** la L-asparaginasa se administra por vía IV o intramuscular.
3. **Usos terapéuticos:** este agente se utiliza para tratar la **leucemia linfoblástica** y para la inducción de una remisión de la **LLA** (con **vincristina y prednisona**).
4. **Efectos adversos:** la L-asparaginasa conlleva **mínima supresión de médula ósea**; es tóxica para el **hígado y el páncreas**. Pueden ocurrir **hipersensibilidad** y choque anafiláctico por la proteína. Se presenta **hemorragia** por inhibición de la síntesis de los factores de la coagulación.

C. Bortezomiba

1. La bortezomiba **inhibe al proteosoma 26S y da lugar a regulación descendente de la vía de señal del factor nuclear k-B (NF-KB)**. Las células cancerosas dependen de los proteosomas para su proliferación, así como de las metástasis.
2. La bortezomiba tiene aprobación de uso para el tratamiento de **mieloma múltiple**.
3. Las manifestaciones GI son los efectos secundarios más frecuentes de la bortezomiba, pero también se ha comunicado neuropatía periférica.

D. Agentes biológicos

1. Los modificadores de la respuesta biológica son compuestos que influyen en la forma en que un individuo responde a la presencia de una neoplasia.
2. Se han producido muchos modificadores de respuesta biológica con uso de la tecnología de DNA recombinante, que incluyen al **factor de necrosis tumoral, los interferones y las interleucinas**, entre otros.

3. Citocinas y sus modificadores

- a. El **interferón α -2b** tiene aprobación para el tratamiento de la leucemia de células pilosas y el **sarcoma de Kaposi**.
- b. La **interleucina-2** tiene aprobación de uso en el cáncer renal metastásico y el **melanoma**.
- c. **Talidomida y lenalidomida** son **modificadores del factor de necrosis tumoral** con distribución restringida en EUA. Ayudan a la degradación del mRNA codificante de la proteína TNF- α . Estos agentes se usan para el tratamiento de **tumores cerebrales, el sarcoma de Kaposi, el mieloma múltiple**, y muchos trastornos no oncológicos. Los efectos adversos más frecuentes de la talidomida son sedación, estreñimiento y neuropatía periférica (30%). La **talidomida** también es **altamente teratogena**. La **lenalidomida** es un análogo de talidomida con mayor potencia y una aparente toxicidad disminuida.

4. Inhibidores de la cinasa de tirosina

a. Imatiniba, dasatiniba

- (1) Imatiniba y dasatiniba son **inhibidores de la cinasa de tirosina** específicos de la oncoproteína **Bcr-Abl** (la dasatiniba también inhibe a otras diversas cinasas).
- (2) Estos agentes se usan para tratar la **leucemia mielógena crónica**, que muestra una translocación cromosómica de Bcr-Abl (**cromosoma Filadelfia**).
- (3) La **imatiniba** también se ha usado para tratar **tumores del estroma GI** (TEGI), que expresan a otra cinasa de tirosina inhibida por la imatiniba, **c-kit**. La **dasatiniba** también se usa para la **LLA**.
- (4) Estos son agentes orales y su principal toxicidad es de **edema**, náusea y vómito.

b. Gefitiniba

- (1) La gefitiniba es un inhibidor de la **cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico** sobreexpresada en muchos cánceres.
- (2) Tiene aprobación de uso en el cáncer **pulmonar no microcítico**, donde en general se usa junto con **gemcitabina y cisplatino**.
- (3) Los efectos secundarios de este agente oral incluyen diarrea intensa, acné y otras anomalías cutáneas.

c. Erlotiniba

- (1) La erlotiniba es otro inhibidor de la **cinasa de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico**.
- (2) Este agente se usa para tratar el **carcinoma pulmonar no microcítico** en pacientes en quienes fracasó al menos un intento de quimioterapia previo, y el **cáncer pancreático avanzado**.
- (3) **Exantema, diarrea y tos** son los efectos secundarios frecuentes de este agente oral.

5. Anticuerpos monoclonales (AMC)

a. Rituximab

- (1) El rituximab es un **anticuerpo contra IgG** quimérico (humano/murino) que se une al **antígeno CD20 en las células B**. Este antígeno se sobreexpresa en las células B de los tejidos del linfoma no Hodgkin. El efecto neto de esta interacción es la lisis celular, posiblemente secundaria a una citotoxicidad dependiente de los anticuerpos o del complemento.
- (2) Este agente se usa para tratar el **linfoma no Hodgkin** recidivante (esquema R-CHOP). También se usa para tratar el **linfoma de células del manto**.
- (3) Los efectos secundarios dermatológicos y GI son los más frecuentes; sin embargo, ha habido informes de neutropenia.

b. Trastuzumab

- (1) El trastuzumab es un **anticuerpo IgG** humanizado contra el **receptor de factor de crecimiento epidérmico, HER2/neu**, que se sobreexpresa en 25 a 30% de los cánceres mamarios. La expresión de esta proteína se relaciona con **menor supervivencia, por una forma más agresiva de la enfermedad**. El efecto neto es una **detención del ciclo celular** por la citotoxicidad mediada por anticuerpos.
- (2) Este agente se usa en combinación con **paclitaxel** para tratar los **cánceres mamarios**

metastásicos positivos para HER2/neu. También se usa después de que fracasa el tratamiento ideal.

(3) La diarrea y los cambios hematológicos son los efectos secundarios más frecuentes.

c. Cetuximab

(1) El cetuximab es un **anticuerpo IgG quimérico, humano-murino, contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).** Su mecanismo de acción difiere del de la **imatinib** porque el cetuximab en realidad **bloquea al receptor.** La acción de este fármaco da lugar a la **inhibición de la proliferación y la inducción de apoptosis de las células cancerosas.** La **sobreexpresión** de EGFR en el cáncer colorrectal se relaciona con **menor supervivencia** y mal pronóstico total.

(2) El cetuximab en la actualidad tiene aprobación de uso para el tratamiento del **cáncer de colon metastásico con expresión de EGFR,** solo o en combinación con **irinotecán.**

(3) El efecto secundario más frecuente es el exantema, que puede ser grave.

d. Bevacizumab

(1) El bevacizumab es la primera **IgG humanizada dirigida contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano en su interacción con los receptores (VEGFR1, VEGFR2)** que participan en la **angiogénesis,** un proceso importante para la proliferación del cáncer y las metástasis.

(2) Este agente tiene aprobación de uso **en combinación con 5-FU** para tratar el **cáncer de colon metastásico.**

(3) La toxicidad es principalmente dermatológica y GI, pero puede incluir proteinuria, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. Los informes implican a este agente en casos raros de **perforación intestinal.**

VI. AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE HORMONAS ESTEROIDES Y FÁRMACOS RELACIONADOS

Las propiedades generales de las hormonas y sus antagonistas se analizan en el Capítulo 10. Aquí se considera su uso en el tratamiento del cáncer.

A. Uso en las neoplasias. A menudo se recomienda la utilización de estos agentes en las neoplasias que **presentan receptores hormonales en las células diana,** dependiendo de la capacidad de la hormona de estimular o inhibir la proliferación celular. En el primer caso se usan antagonistas hormonales, en el último, agonistas.

B. Adrenocorticoesteroides (p. ej., prednisona, hidrocortisona, dexametasona)

1. Son **agentes linfocíticos y antimetabólicos.**

2. Los adrenocorticoesteroides se pueden administrar por vía oral y son útiles para el tratamiento de la **leucemia aguda en los niños, el linfoma maligno y ambos linfomas, de Hodgkin y no hodgkiniano** (esquemas CHOP y MOPP).

3. Los adrenocorticoesteroides tienen efectos sistémicos significativos y no se recomienda su uso a largo plazo.

C. Mitotano

1. El mitotano es un agente oral disponible específico para el tratamiento compasivo del **carcinoma adrenocortical inoperable.**

2. El mitotano **inhibe la biosíntesis de glucocorticoides** y causa atrofia selectiva de los tumores dentro de las zonas reticular y fascicular de la corteza suprarrenal por un mecanismo desconocido.

3. Náusea, vómito, letargo y dermatitis son efectos secundarios frecuentes. La **depresión del SNC** es la toxicidad limitante de la dosis.

D. SERMS: tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno

1. Los SERMS (**reguladores selectivos del receptor de estrógenos**) son fármacos con propiedades

agonista o antagonista del receptor de estrógenos, dependiendo del tejido diana. En la mama, el tamoxifeno, el toremifeno y raloxifeno son antagonistas de estrógenos.

2. Estos agentes inhiben la proliferación celular dependiente de estrógenos y pueden aumentar la producción del inhibidor de la proliferación, TGF- β (factor de transformación del crecimiento- β).
3. El tamoxifeno y toremifeno se usan en mujeres en la posmenopausia, o que se recuperan del **cáncer mamario metastásico**.
4. Tamoxifeno y raloxifeno se usan como agentes **profilácticos** en mujeres con alto riesgo de cáncer mamario.
5. Los principales efectos adversos de tamoxifeno son náusea moderada, vómito y **sofocos**; el **cáncer endometrial y la trombosis** son efectos adversos potenciales del tratamiento a largo plazo.

E. Antiestrógenos: el fulvestrant es un antagonista de receptor de estrógenos usado para tratar el cáncer mamario.

F. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): leuprolida, triptorelina, goserelina e histrelina

1. Estos agentes son péptidos que por administración a largo plazo **inhiben la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH)** por la hipófisis, disminuyen las cifras circulantes de gonadotropinas y, en consecuencia, de estrógenos y testosterona. El uso de estos agentes produce en los hombres cifras de testosterona de **castración**, y cifras **de estrógenos de la posmenopausia** en las mujeres.
2. Estos agentes son eficaces para tratar el **carcinoma prostático**. También se usan para el tratamiento de los **cánceres mamario y ovárico**.
3. La **administración inicial** de estos agentes, antes de que ocurra desensibilización del receptor hipofisario, puede causar **aumento de la secreción de LH y FSH**, con un incremento transitorio de la testosterona y una **exacerbación de la enfermedad**. A menudo se administran junto con los antiandrógenos **flutamida, bicalutamida o nilutamida**, que bloquean la **translocación de los receptores de andrógenos al núcleo** y, por lo tanto, impiden la acción de la testosterona.
4. El **degarelix** es un antagonista de GnRH que se usa para tratar el cáncer prostático avanzado. Actúa más rápido que los agonistas de GnRH para disminuir las gonadotropinas y los andrógenos.

G. Inhibidores de la aromatasa: anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestrant

1. El **anastrozol y el letrozol** son inhibidores reversibles de la aromatasa que no tienen efecto diferente al de los estrógenos sobre la síntesis de esteroides. Se utilizan como adyuvantes para **mujeres en la posmenopausia con cáncer mamario temprano positivo para ER**, aquellas con cáncer mamario que ha avanzado a pesar del tamoxifeno, y como tratamiento ideal del **cáncer mamario local avanzado positivo para ER**, o cuyo estado al respecto se desconoce. Un efecto adverso de estos fármacos es de **sofocos y síntomas vasomotores**. Los efectos a largo plazo incluyen **osteopenia y osteoporosis**.
2. El **exemestano** inhibe de manera irreversible a la aromatasa. Este agente se usa para tratar a las **mujeres con cáncer mamario en la posmenopausia** que han avanzado con el tamoxifeno. El exemestano no muestra reactividad cruzada con otros inhibidores de la aromatasa. Sus efectos secundarios incluyen sofocos y fatiga.

H. Antagonistas de andrógenos: flutamida, bicalutamida, nilutamida

1. **Flutamida y bicalutamida** son antagonistas competitivos del receptor de andrógenos; la **nilutamida** es un inhibidor irreversible del dicho receptor.
2. Estos agentes se usan en combinación con **la castración química o quirúrgica** para el tratamiento del cáncer de próstata.
3. Los **sucesos adversos** se deben a una actividad disminuida de los andrógenos e incluyen fatiga, **pérdida de la libido e impotencia**. Otros efectos adversos son disminución de la función hepática y trastornos GI.

VII. AGENTES ADYUVANTES

- A. Leucovorina** (ácido folínico) es una forma de folato que se usa para **“rescatar”** a los pacientes de la **toxicidad del metotrexato** (figura 12-3), así como en esquemas combinados con 5-FU.
- B. Filgrastim (G-CSF humano recombinante) y pegfilgrastim** son agentes recombinantes análogos del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que **aumentan la producción de neutrófilos** y se usan para la profilaxis y el tratamiento de la **neutropenia** inducida por la quimioterapia. El **pegfilgrastim** es la forma de acción prolongada. El **sargramostim (GM-CSF)** es una hormona estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos, humana, recombinante, pero con mayor probabilidad de causar mialgia y fiebre, que se usa para el mismo propósito.
- C. Epoetin α y darbepoetin α** estimulan la producción y diferenciación de células de la serie eritroide y se usan para tratar la **anemia** causada por la quimioterapia (o insuficiencia renal). Son análogos de la eritropoyetina. El **darbepoetin α** es la forma de acción prolongada.
- D. Alopurinol** es un análogo de purina que **inhibe a la oxidasa de xantina** y a menudo se usa durante la quimioterapia para **prevenir la lisis aguda de las células tumorales**, que da lugar a hiperuricemia grave y nefrotoxicidad.
- E. Oprelvekin** es una **interleucina (IL-11)** recombinante indicada para la **trombocitopenia** inducida por la quimioterapia, así como para la profilaxis de esta complicación potencialmente peligrosa.
- F. Amifostina** es un **agente citoprotector** que se desfosforila hasta tiol libre activo, que entonces actúa como **eliminador de radicales libres**. Se utiliza para **disminuir la incidencia de fiebre relacionada con la neutropenia e infección** inducida por los **agentes alquilantes y aquellos que contienen platino (p. ej., cisplatino)**, así como para **disminuir la toxicidad renal** asociada con el tratamiento con fármacos a base de platino. También se usa para **disminuir la xerostomía** en pacientes sometidos a irradiación de las regiones de cabeza y cuello.

TABLA DE RESUMEN DE FÁRMACOS

Agentes alquilantes

Ciclofosfamida
 Mecloretamina
 Ifosfamida
 Melfalán
 Clorambucilo
 Busulfán
 Carmustina
 Lomustina
 Estreptozocina
 Tiotepa
 Dacarbacina
 Mitomicina
 Temozolomida
 Cisplatino
 Carboplatino
 Oxaliplatino
 Procarbazina
 Metotrexato
 Pemetrexed
 Citarabina
 5-fluorouracilo
 Floxuridina

Capecitabina
Gemcitabina
6-mercaptopurina
6-tioguanina
Cladribina
Fludarabina

Productos naturales

Vinblastina
Vincristina
Vinorelbina
Paclitaxel
Docetaxel
Cabazitaxel
Etopósido

Antibióticos

Doxorrubicina
Daunorrubicina
Idarrubicina
Dactinomicina
Epirubicina
Valrubicina
Mitoxantrona
Mitomicina
Bleomicina
Topotecán
Irinotecán

Agentes diversos

Hidroxiurea
L-asparaginasa
Interferón α -2b
Interleucina-2
Talidomida
Lenalidomida
Imatiniba
Dasatiniba
Bortezomiba
Gefitiniba
Erlotiniba
Sorafeniba
Pazopaniba
Nilotiba
Cetuximab
Panitumumab
Rituximab
Trastuzumab
Bevacizumab

Hormonas esteroides y sus antagonistas

Mitotano
Megestrol
Tamoxifeno
Toremifeno
Raloxifeno
Fulvestrant
Degarelix
Leuprolida
Triptorelina
Goserelina
Histrelina
Anastrozol
Letrozol
Exemestane
Fulvestrant
Flutamida
Bicalutamida
Nilutamida

Agentes adyuvantes

Leucovorina
Filgrastim
Pegfilgrastim
Sargramostim
Epoetin- α
Darbepoetin- α
Alopurinol
Oprelvekin
Amifostina

Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Una estudiante de segundo año de medicina estudia algunas horas a la semana para trabajar en un laboratorio de investigación del cáncer. Su proyecto implica probar diferentes agentes de quimioterapia (incluidos adriamicina y etopósido) en líneas de cáncer de colon establecidas a partir de biopsias de pacientes. Ella usa el método de Northern en múltiples líneas resistentes y es posible que encuentre mayor expresión ¿de qué gen?

- (A) *Bcr-Abl*
- (B) *EGFR*
- (C) *MDR*
- (D) *HER2*

(E) HGPRT

2. Un hombre de 25 años de edad acude con crisis recurrentes de hipoglucemia y cambios del estado mental que se revierten con rapidez al comer. No presenta diabetes y sus cifras séricas de insulina están notoriamente elevadas. Su concentración sérica de péptido C también está elevada. Usted empieza a tratar este paciente por un supuesto insulinoma ¿con cuál de los siguientes agentes?

- (A)** Ciclofosfamida
- (B)** Melfalán
- (C)** Carmustina
- (D)** Tiotepa
- (E)** Estreptozocina

3. Una mujer de 73 años de edad con cáncer mamario y antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva inicia un esquema de quimioterapia que incluye el uso de metotrexato (MTX) después de su mastectomía. La actividad de este agente tiene la capacidad de ¿hacer qué?

- (A)** Sintetizar macromoléculas intracelulares de carbamilo
- (B)** Inhibir indirectamente la síntesis de DNA
- (C)** Bloquear la migración cromosómica y la diferenciación celular
- (D)** Formar complejos con el DNA para establecer enlaces cruzados
- (E)** Inhibir la proliferación de un tumor dependiente de estrógenos

4. Un hombre de 53 años de edad acude con cambios de la frecuencia de deposiciones intestinales y heces disminuidas de volumen hasta semejar el grosor de un lápiz, con presencia ocasional de sangre rojo brillante. Estudios adicionales, incluida la tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, muestran lesiones compatibles con metástasis hepáticas. ¿Cuál de los siguientes agentes quimioterapéuticos incluirá posiblemente su tratamiento?

- (A)** Carmustina
- (B)** 5-fluorouracilo
- (C)** Leuprolida
- (D)** Temozolamida
- (E)** Tamoxifeno

5. Una mujer de 53 años de edad con cáncer mamario se somete a tumorectomía conservadora y biopsia de ganglios linfáticos. El informe de patología señala la presencia de células cancerosas en dos de ocho de los ganglios retirados. Después de la radioterapia se inicia quimioterapia, que incluye el uso de paclitaxel. ¿Qué efecto secundario es posible que presente la paciente?

- (A)** Hematuria
- (B)** Formación fácil de equimosis
- (C)** Sofocos
- (D)** Disnea
- (E)** Entumecimiento y hormigueo

6. Se valora a un hombre de 74 años de edad con antecedente de tabaquismo de 100 cajetillas/año por hemoptisis. Una tomografía computarizada (TC) de tórax muestra numerosos nódulos pulmonares. Se selecciona un nódulo de la superficie pleural para biopsia guiada por TC por un radiólogo intervencionista. El informe de la biopsia es de un carcinoma pulmonar microcelular y se inicia quimioterapia, que contiene etopósido. Este fármaco actúa por:

- (A)** Inhibición de la topoisomerasa II
- (B)** Inhibición de la reductasa de dihidrofolato

- (C) Alquilación del DNA de doble cadena
- (D) Estabilización de los microtúbulos con detención resultante de la mitosis
- (E) Escisión y desintegración de las cadenas de DNA

7. Una mujer de 56 años de edad con cáncer mamario metastásico inicia la quimioterapia. Su esquema incluye al principio tanto ciclofosfamida como doxorubicina. Se requiere atención cuidadosa por la toxicidad bien documentada de la doxorubicina, que es de:

- (A) Cistitis hemorrágica
- (B) Acné
- (C) Neuropatía periférica
- (D) Sofocos
- (E) Cardiomiopatía

8. Un ciclista de clase mundial tuvo diagnóstico de cáncer testicular metastásico con lesiones tanto en pulmón como en cerebro. Dejó el tratamiento estándar para su trastorno porque se enteró que uno de los fármacos que por lo general se usa finalmente comprometería su funcionamiento pulmonar. ¿Cuál de los siguientes se incluye en el esquema estándar y tiene relación con esta temida complicación?

- (A) Cisplatino
- (B) Busulfán
- (C) Aminoglutetimida
- (D) Bleomicina
- (E) Ciclofosfamida

9. Un hombre de 35 años de edad, sano desde otros puntos de vista, acude con plenitud de la región inguinal y edema en la extremidad pélvica homolateral. Una tomografía computarizada (TC) muestra varios ganglios linfáticos crecidos confluentes. Los especímenes de biopsia muestran células B CD20⁺ malignas. Se hace el diagnóstico de linfoma de células B difuso. ¿Cuál de los siguientes productos biológicos es posible que se administre al paciente?

- (A) Trastuzumab
- (B) Rituximab
- (C) Dactinomicina
- (D) L-asparaginasa
- (E) Interferón- α

10. Una adolescente de 17 años de edad acude al médico por inflamación de ganglios linfáticos en la región supraclavicular. Una biopsia en sacabocado muestra células de Reed-Sternberg y bandas fibróticas, datos característicos de la esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin. ¿Cuál de los siguientes esquemas combinados podría usarse en esta paciente?

- (A) R-CHOP
- (B) CMF
- (C) FOLFOX
- (D) BEP
- (E) ABVD

11. Una mujer de 63 años de edad en la posmenopausia es objeto del diagnóstico de cáncer mamario en etapa temprana, que al inicio se trata por mastectomía parcial y radioterapia. Su tumor resultó positivo para la expresión de receptores de estrógenos. ¿Qué agente recomendaría usted para evitar las recaídas en esta paciente?

- (A) Leuprolida

- (B) Hidroxiurea
- (C) Anastrozol
- (D) Carboplatino
- (E) Goserelina

12. Un hombre de 56 años de edad se queja de fatiga y malestar general. A la exploración física presenta esplenomegalia significativa. Su cifra de leucocitos en sangre está notoriamente elevada y el médico sospecha leucemia. Los estudios cromosómicos indican una translocación (9:22), el cromosoma Filadelfia, que confirma el diagnóstico de leucemia mielocítica crónica (LMC). ¿Cuál de los siguientes se utilizaría para su tratamiento?

- (A) Anastrozol
- (B) Rituximab
- (C) Imatiniba
- (D) Gefitiniba
- (E) Amifostina

13. Un hombre de 37 años de edad acude con cambios de sus hábitos intestinales durante los últimos meses. Se queja de un calibre pequeño de las heces, con presencia ocasional de sangre. La colonoscopia revela el diagnóstico de adenocarcinoma de colon. Un estudio adicional muestra que hay lesiones metastásicas en el hígado. El oncólogo recomienda usar bevacizumab, agente que:

- (A) Inhibe la progresión del ciclo celular
- (B) Induce la diferenciación de las células
- (C) Bloquea las señales por EGF vascular
- (D) Inhibe la angiogénesis
- (E) Inhibe las señales HER2/neu

14. Una mujer de 54 años de edad menciona que tiene cefalea, náusea y vómito. Una tomografía computarizada (TC) de la cabeza revela gran tumoración en el lóbulo frontal. Se le somete a intervención quirúrgica para retirar el tumor, que se demostró correspondía a un glioblastoma multiforme (GBM). Además de irradiación ¿qué agente debería administrarse?

- (A) Talidomida
- (B) Cisplatino
- (C) Tioguanina
- (D) Temozolomida
- (E) Mercaptopurina

15. A un hombre afroamericano de 63 años de edad con antecedente de cáncer de próstata se le realizó de exéresis de la glándula 10 años antes. Sus cifras del antígeno específico prostático han empezado a aumentar otra vez y se queja de dolor dorsal, que sugieren la presencia de metástasis. Una tomografía computarizada (TC) muestra crecimiento de los ganglios linfáticos paraaórticos y lesiones osteoblásticas en la columna lumbar. ¿Con qué agente debería iniciarse el tratamiento?

- (A) Anastrozol
- (B) Leuprolida
- (C) Tamoxifeno
- (D) Mitotano
- (E) Prednisona

16. Una mujer de 56 años de edad con antecedente significativo de tabaquismo fue diagnosticada de cáncer pulmonar microcelular hace 2 años y se trató de manera exitosa. Ahora, en la tomografía computarizada (TC) de seguimiento hay varios nódulos pulmonares nuevos y el oncólogo elige iniciar quimioterapia de segunda línea con un inhibidor de la topoisomerasa I del DNA. ¿Cuál de los siguientes es ese agente?

- (A) Ciprofloxacino
- (B) Etopósido
- (C) Vinorelbina
- (D) Tenipósido
- (E) Irinotecán

17. Una mujer de 42 años de edad, en la premenopausia, recientemente se sometió a mastectomía parcial y radioterapia por un pequeño tumor mamario. No hubo ganglios linfáticos afectados y el tumor resultó positivo para receptores de estrógenos. El oncólogo le explica que hay poca ventaja de agregar quimioterapia sistemática para un cáncer de etapa tan temprana pero recomienda que tome tamoxifeno. ¿Cuál de los siguientes es un efecto secundario preocupante del tamoxifeno?

- (A) Tromboembolias
- (B) Perforación intestinal
- (C) Anemia aplásica
- (D) Mielosupresión
- (E) Hipotensión

Respuestas

1. **La respuesta es C.** Se encuentra amplificación del gen de resistencia a fármacos múltiples (*MDR1*) en muchos tumores, que les confiere tal resistencia. El *MDR1* codifica una proteína de transporte que bombea activamente varios agentes de quimioterapia fuera de la célula. Aunque se pueden sobreexpresar *Bcr-Abl*, *EGFR* y *HER2* en los tumores, no necesariamente confieren resistencia a la quimioterapia. El *HGPRT* tiene sobreexpresión en algunos tumores, pero sólo confiere resistencia al metotrexato.
2. **La respuesta es E.** La estreptozocina es tóxica para las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas y, por lo tanto, se usa para el tratamiento de los insulinomas. El melfalán es un derivado de la mostaza nitrogenada usado para tratar el mieloma múltiple, el melanoma y el carcinoma ovárico. La carmustina es un fármaco usado para tratar las neoplasias cerebrales, ya que tiene excelente penetración al sistema nervioso central (SNC). Se usa tiotepa en el tratamiento del cáncer vesical.
3. **La respuesta es B.** El metotrexato inhibe a la enzima reductasa de dihidrofolato, que finalmente disminuye la disponibilidad de timidilato para producir DNA. Las nitrosureas pueden carbamilar moléculas intracelulares. Los alcaloides de vinca, como la vinblastina, bloquean la migración cromosómica y la diferenciación celular. El cisplatino actúa principalmente formando un complejo con el DNA para establecer enlaces cruzados. Los agentes como el tamoxifeno inhiben la proliferación tumoral dependiente de estrógenos.
4. **La respuesta es B.** El 5-fluorouracilo es un agente importante para los pacientes con cáncer de colon metastásico, ya que es integrante del esquema FOLFOX. La carmustina se usa para el tratamiento de tumores cerebrales, al igual que la temozolomida. La leuprolida se usa para tratar el cáncer de próstata sensible a hormonas, y el tamoxifeno para tratar el cáncer mamario.
5. **La respuesta es E.** El paclitaxel se usa a menudo en el tratamiento del cáncer mamario, así como del ovárico y el pulmonar. Sus principales toxicidades son mielosupresión y neuropatía periférica, que suelen manifestarse como entumecimiento y hormigueo distal de las extremidades. La presencia de sangre en la orina puede indicar cistitis hemorrágica, una complicación del uso de la ciclofosfamida. Puede ocurrir la formación fácil de equimosis por el uso de mecloretamina. Los sofocos son manifestación frecuente en las pacientes que usan tamoxifeno. Puede ocurrir disnea por fibrosis pulmonar secundaria al uso de busulfán o

bleomicina.

6. **La respuesta es A.** Se usa etopósido para el tratamiento de los carcinomas pulmonares microcelulares así como los tumores testiculares. Su mecanismo de acción tiene relación con su capacidad de inhibir a la topoisomerasa II. El metotrexato inhibe a la reductasa de dihidrofolato. Los agentes alquilantes incluyen mecloretamina, ciclofosfamida e ifosfamida. El paclitaxel y el docetaxel estabilizan los microtúbulos y, por lo tanto, alteran la mitosis. La bleomicina causa escisión y desintegración de la cadena de DNA.
7. **La respuesta es E.** La doxorrubicina se relaciona con una cardiomiopatía limitante de la dosis. Antes de usar este agente se requiere una valoración cardíaca exhaustiva, que incluya ecocardiograma o estudio cardíaco por medicina nuclear. La cistitis hemorrágica es una complicación del uso de ciclofosfamida que se evita por la coadministración de MESNA. El acné es un efecto secundario de la prednisona y los inhibidores de EGFR. La neuropatía periférica es resultado del uso de taxanos, como el paclitaxel. Los sofocos a menudo acompañan al uso del tamoxifeno.
8. **La respuesta es B.** La bleomicina se incluye en el tratamiento de las neoplasias testiculares metastásicas y puede causar fibrosis pulmonar. El busulfán también causa fibrosis pulmonar; sin embargo, no se usa en el tratamiento de las neoplasias testiculares. El cisplatino es altamente emetógeno y puede causar nefrotoxicidad, así como ototoxicidad. La aminoglútetimida es un inhibidor de la síntesis de los esteroides usada en el síndrome de Cushing, así como en algunos casos de cáncer mamario. La ciclofosfamida puede causar cistitis hemorrágica.
9. **La respuesta es B.** El rituximab se usa junto con ciclofosfamida, hidroxidaunomicina (doxorrubicina), vincristina y prednisona (R-CHOP), uno de los esquemas para tratar el linfoma no Hodgkin. El traztumab se usa para el cáncer mamario HER2⁺. La dactinomicina es un inhibidor de la síntesis de proteínas usado para tratar tumores pediátricos, tales como el rhabdomyosarcoma y el tumor de Wilms. La L-asparaginasa es una enzima recombinante usada para tratar las leucemias. Finalmente, se puede usar interferón-α para tratar la leucemia de células pilosas.
10. **La respuesta es E.** El esquema de ABVD se usa para tratar la enfermedad de Hodgkin e incluye adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina. Se usa R-CHOP para tratar el linfoma no Hodgkin. El esquema CMF, de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, se usa para el cáncer mamario. El esquema FOLFOX, que incluye 5-fluorouracilo, oxaliplatino y leucovorina, se usa para tratar el cáncer de colon. El esquema BEP (bleomicina, etopósido y platino [cisplatino]) se utiliza en el tratamiento de las neoplasias testiculares metastásicas.
11. **La respuesta es C.** El anastrozol es un inhibidor de la aromatasa usado para inhibir la síntesis de estrógenos en la glándula suprarrenal, una fuente importante en las mujeres en la posmenopausia. La hidroxiurea se usa para el tratamiento de algunas leucemias así como de los trastornos mieloproliferativos. La leuprolida y la goserelina son antagonistas de GnRH usados para tratar el cáncer de próstata. El carboplatino se usa para el tratamiento de cánceres ováricos y de otro tipo.
12. **La respuesta es C.** La imatinib es una pequeña molécula inhibidora de la cinasa oncogénica Bcr-Abl activa por vía oral, producida como resultado de la presencia del cromosoma Filadelfia y usada para tratar la LMC. También inhibe el receptor c-Kit y se puede usar en los tumores del estroma GI (TEGI). El anastrozol se usa para tratar el cáncer de mama. El rituximab es un anticuerpo que se usa en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. La gefitinib es una molécula pequeña inhibidora del receptor de EGF activo por vía oral, usada para el tratamiento de algunos cánceres pulmonares. La amifostina se usa como radioprotector, con o sin cisplatino.
13. **La respuesta es D.** El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por interacción con su receptor. El trastuzumab también es un anti-cuerpo monoclonal, pero inhibe las señales de HER2/neu.

- 14. La respuesta es D.** La temozolomida es un agente alquilante activo por vía oral, relacionado con la dacarbacina, que se usa junto con la radiación para el tratamiento del glioblastoma multiforme y otros astrocitomas de alto grado. La talidomida se usa para el tratamiento del mieloma múltiple. La tioguanina y la mercaptopurina son análogos de purina que se usan principalmente para tratar la leucemia linfoblástica aguda. El cisplatino también se usa a menudo junto con irradiación en los tumores de pulmón, cabeza y cuello.
- 15. La respuesta es B.** La leuprolida se usa para tratar el cáncer metastásico de próstata por disminución de la secreción de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH) en la hipófisis, lo que lleva a un decremento de la testosterona, utilizada por las células tumorales para su proliferación. El anastrozol se usa en el cáncer mamario de mujeres en la posmenopausia para disminuir sus cifras de estrógenos. El tamoxifeno también se usa para tratar el cáncer mamario por inhibición de la transcripción del gen mediado por estrógenos. El mitotano se usa en el tratamiento de los carcinomas adrenocorticales inoperables. La prednisona se utiliza en el tratamiento de leucemias y linfomas.
- 16. La respuesta es E.** El irinotecán y el topotecán son dos agentes antineoplásicos que inhiben a la topoisomerasa I de DNA. Etopósido y tenipósido son epipodofilotoxinas que inhiben a la topoisomerasa II de DNA. El ciprofloxacino es un antibiótico que inhibe a la topoisomerasa I del DNA bacteriano. La vinorelbina es un alcaloide de vinca que altera el ensamblaje de los microtúbulos.
- 17. La respuesta es A.** Las pacientes con tumores positivos para el receptor de estrógenos se benefician el tratamiento adyuvante con tamoxifeno. Sin embargo, esto conlleva un riesgo de tromboembolias, así como el potencial de aparición de cáncer endometrial. El bevacizumab se ha relacionado con el riesgo de perforación intestinal. Muchos agentes tradicionales de quimioterapia se relacionan con la mielosupresión y, de hecho, éste es el mecanismo de sus efectos contra las leucemias. El antibiótico cloranfenicol se ha asociado tanto con mielosupresión como con anemia aplásica. Es posible que muchos de los anticuerpos monoclonales terapéuticos causen hipotensión cuando son administrados por venoclisis.

I. PRINCIPIOS Y TERMINOLOGÍA

A. La toxicología se dedica a los efectos deletéreos de los agentes físicos y químicos (incluidos los fármacos) en los seres humanos (tabla 13-1).

1. La **toxicología ocupacional** se encarga de las sustancias químicas encontradas en el área laboral (hay más de 100 000 en uso comercial). Para muchos de esos agentes (contaminantes del aire y disolventes), están definidos los **valores límite umbral** (VLU) en partes por millón (ppm) o miligramos por metro cúbico (mg/m^3) (tabla 13-2). Dichos límites corresponden a promedios ponderados con respecto al tiempo (VLU-TWA; es decir, concentraciones para 1 día o una semana laboral); límites de exposición a corto plazo (VLU-STEL), que reflejan la máxima concentración que no debería rebasarse en un intervalo de 15 minutos; o máximos (VLU-C), que corresponden a las concentraciones a las que nunca debería exponerse un trabajador.
2. La **toxicología ambiental** se dedica a las sustancias encontradas en alimentos, aire, agua y tierra; algunas de las que participan en la cadena alimentaria se definen en términos de su **ingestión diaria aceptable (IDA)**, la concentración a la que se consideran seguras incluso si se ingieren a diario. La **ecotoxicología** se dedica a los efectos tóxicos de los agentes físicos y químicos sobre poblaciones y organismos en un ecosistema definido.

B. La relación dosis-respuesta implica que las dosis mayores de un fármaco o sustancia tóxica en un individuo pueden dar como resultado una respuesta gradual y que en una población llevan a un mayor porcentaje de individuos que responde ante el agente (dosis-respuesta cuántica). El índice de la toxicidad de los fármacos de uso terapéutico que se utiliza con mayor frecuencia es el **índice terapéutico (IT)**, que se define como el cociente de la dosis de un fármaco que produce un efecto tóxico (ET_{50}) o un efecto letal (EL_{50}) respecto de aquella que produce un efecto terapéutico (ET_{50}) en 50% de la población, según se determina por las curvas de dosis respuesta cuánticas de toxicidad y efecto terapéutico.

C. Riesgo y peligro: se define al riesgo como la frecuencia esperada de aparición de efectos no deseados de un agente físico o químico. Los cocientes de beneficios respecto de riesgos influyen en la aceptabilidad de los compuestos. Como peligro se define a la capacidad de una sustancia tóxica de producir daño en un contexto específico; se relaciona con la cantidad de un agente físico o químico a que estará expuesto un individuo.

D. Se define al nivel de efecto no observable (**NOEL**) como la **dosis más alta de una sustancia química que no produce un efecto observable en los seres humanos**. Este valor basado en estudios de animales se utiliza para sustancias químicas de las que se desconoce la curva total de dosis-respuesta para la toxicidad en los seres humanos, o no se puede obtener. La IDA de una sustancia química de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) es “la ingestión diaria de una sustancia química, que durante toda la vida parece no conllevar riesgo, con base en todos los hechos conocidos en ese momento”. Los valores de IDA se calculan a partir de NOEL y ciertos otros factores “de incertidumbre”, incluidas las diferencias calculadas en la sensibilidad humana y de los animales ante un agente tóxico.

Cambios	Causas
Anomalías cardiorrespiratorias	
Hipertensión, taquicardia	Anfetaminas, cocaína, fenciclidina (PCP), nicotina, fármacos antimuscarínicos
Hipotensión, bradicardia	Opioides, clonidina, agentes bloqueadores de receptores β , sedantes-hipnóticos
Hipotensión, taquicardia	Antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, teofilina
Respiración rápida	Simpaticomiméticos (incluidas anfetaminas, salicilatos), monóxido de carbono y toxinas que producen acidosis metabólica (incluido el alcohol)
Hipertermia	Simpaticomiméticos, salicilatos, antimuscarínicos, la mayor parte de los fármacos que inducen convulsiones o rigidez
Hipotermia	Alcohol, fenotiacinas, sedantes
Efectos en el sistema nervioso central	
Nistagmo, disartria, ataxia	Fenitoína, alcohol, sedantes
Rigidez, tensión muscular excesiva	Fenciclidina, haloperidol, simpaticomiméticos
Convulsiones	Antidepresivos tricíclicos, teofilina, isoniácida, fenotiacinas
Coma flácido	Opioides y sedantes o hipnóticos
Alucinaciones	LSD, plantas venenosas (belladona, estramonio)
Cambios gastrointestinales	
Ileo	Antimuscarínicos, narcóticos, sedantes
Cólicos, diarrea, aumentos de los ruidos intestinales	Organofosfatos, arsénico, hierro, teofilina, <i>Amanita phalloides</i>
Náusea, vómito	<i>Amanita phalloides</i>
Trastornos visuales	
Miosis (constricción)	Clonidina, opioides, fenotiacinas, inhibidores de la colinesterasa (incluyendo insecticidas organofosforados)
Midriasis (dilatación)	Anfetaminas, cocaína, LSD, antimuscarínicos (incluida la atropina)
Nistagmo	Fenitoína, alcohol, sedantes (incluidos barbitúricos), fenciclidina
Ptosia, oftalmoplejía	Botulismo
Cambios cutáneos	
Piel, caliente, seca, sonrosada	Antimuscarínicos (incluida la atropina)
Sudoración excesiva	Nicotina, simpaticomiméticos, organofosfatos
Cianosis	Fármacos que inducen hipoxemia o metahemoglobinemia
Ictericia	Daño hepático por paracetamol o <i>Amanita phalloides</i>
Alteraciones bucales y del gusto	
Pirosis	Sustancias cáusticas
Aliento	Aliento a ajo; arsénico, organofosfatos
	Aliento de almendras amargas; cianuro
	Olor a huevos podridos: sulfuro de hidrógeno
	Olor que semeja el de la pera: hidrato de cloral
	Olor químico; alcohol, disolventes hidrocarburos, paraldehído, gasolina, amoníaco
Lengua verde	Vanadio
Sabor metálico	Plomo, cadmio

E. La duración de la exposición se usa para clasificar la respuesta tóxica

1. **La exposición aguda**, que produce una reacción tóxica, representa una sola exposición o múltiples durante 1 a 2 días.
2. **La exposición crónica**, que da como resultado una reacción tóxica, representa exposiciones múltiples durante periodos más prolongados.
3. **La toxicidad diferida** representa la aparición de un efecto tóxico después de un intervalo que sigue a la exposición.

F. La vía de exposición puede determinar el grado de toxicidad y su resultado (p. ej., exposición al carbunco).

G. La mayor parte de la sustancias tóxicas a las que se exponen los seres humanos (p. ej., **metales pesados**) causan efectos tóxicos directos, que incluyen la unión a grupos funcionales en las proteínas que contienen átomos de O, S y N. En otros casos, en un proceso conocido como **intoxicación** (o bioactivación), una sustancia puede convertirse en el cuerpo a una forma química que es directamente tóxica o participa en reacciones que generan otras especies tóxicas reactivas, como el **anión superóxido** (O_2^-) y los **radicales libres hidroxilo** (OH) y **peróxido de hidrógeno** (H_2O_2), que pueden causar daño del DNA, proteínas y membranas celulares, así como pérdida de la función.

t a b l a 13-2 Valores límite umbrales de contaminantes del aire seleccionados y disolventes

	RLV (ppm)	
	RWA	STED
Contaminante del aire		
Monóxido de carbono	25	–
Dióxido de nitrógeno	3	5
Ozono	0.05	–
Dióxido de azufre	2	5
Disolvente		
Benceno	0.5	2.5
Tetracloruro de carbono	5	10
Cloroformo	10	–
Tolueno	50	–

H. El **glutación endógeno** tiene participación central en la destoxificación de estas especies reactivas, ya sea directamente, o acoplado con la **dismutasa de superóxido** y la **peroxidasa de glutación** (figura 13-1). La dismutasa de superóxido acoplada con la **catalasa** también participa en las vías de desintoxicación (figura 13-1). La metalotionina endógena ofrece alguna protección limitada, respecto de la toxicidad de los metales.

II. CONTAMINANTES DEL AIRE

A. Características generales

1. Los contaminantes del aire ingresan al cuerpo principalmente por inhalación y se absorben hacia la sangre (p. ej., gases) o son eliminados por los pulmones (p. ej., partículas). Cinco agentes principales contribuyen con 98% de los contaminantes conocidos del aire (ver más adelante). El ozono es también de preocupación especial en ciertas localizaciones geográficas.
2. Los contaminantes del aire se caracterizan por ser de **tipo reductor** (óxidos de azufre) u **oxidante** (óxidos de nitrógeno, hidrocarburos y oxidantes fotoquímicos).

B. Monóxido de carbono (CO)

1. Propiedades y mecanismo de acción

- a. El monóxido de carbono es un gas incoloro, inodoro, no irritante, producido por la combustión incompleta de la materia orgánica. Es la **causa más frecuente de muerte por intoxicación** (ver tabla 13-2 para valores límite umbrales).
- b. El monóxido de carbono compite por el **sitio de unión de oxígeno en la hemoglobina para formar carboxihemoglobina**, con el que se combina, con el resultado de una anemia funcional. La afinidad de unión del monóxido de carbono por la hemoglobina es 220 veces mayor que la del oxígeno mismo. La carboxihemoglobina también interfiere con la disociación de la oxihemoglobina restante en los tejidos.
- c. El monóxido de carbono se une también a los citocromos celulares de la cadena respiratoria.
- d. Las concentraciones de CO de 0.1% (1 000 ppm) en el aire causan una carboxihemoglobinemia de 50%. Los fumadores pueden rebasar de manera sistemática las cifras normales de carboxihemoglobina de 1% por hasta 10 veces.

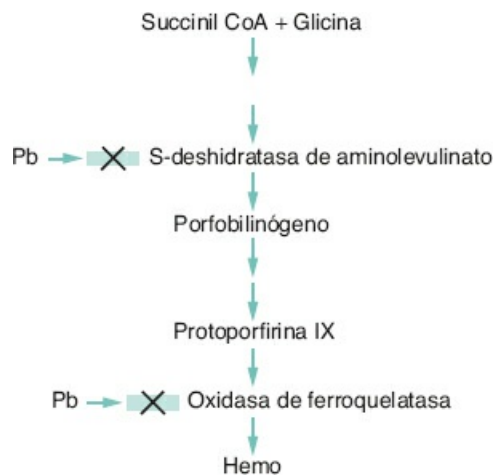


FIGURA 13-1. Inhibición de la síntesis del grupo hemo por el plomo (Pb).

2. Intoxicación y tratamiento

- Intoxicación por CO (> 15% de carboxihemoglobina) causa **hipoxia progresiva**. Los síntomas incluyen mareo, cefalea, náusea, vómito, síncope, convulsiones, y concentraciones de carboxihemoglobina mayores de 40%, labios rojo cereza y coma.
- La exposición crónica a concentraciones bajas puede ser lesiva para el aparato cardiovascular. Las poblaciones con riesgo especial incluyen a los fumadores con cardiopatía isquémica o anemia, los adultos mayores y el feto en desarrollo.
- El **tratamiento** incluye la eliminación de la fuente de CO, el sostén de la ventilación y la administración de oxígeno. Puede requerirse oxígeno hiperbárico en casos de intoxicación grave.

C. Dióxido de azufre (SO₂)

1. Propiedades y mecanismo de acción

- El dióxido de azufre es un gas incoloro e irritante producido por la combustión de sustancias que contienen azufre (ver tabla 13-2 para los valores límite umbral).
- Se convierte hasta cierto grado en la atmósfera a **ácido sulfúrico** (H₂SO₄), que tiene efectos irritantes similares a los del dióxido de azufre.

2. Intoxicación y tratamiento

- A concentraciones bajas (5 ppm), el SO₂ tiene efectos irritantes sobre las membranas expuestas (ojos, membranas mucosas, piel y vías respiratorias altas, con broncoconstricción). Los pacientes con asma son más susceptibles. Puede observarse **edema pulmonar diferido** después de una exposición grave.
- La intoxicación por SO₂ se trata mediante intervenciones terapéuticas que disminuyen la irritación en las vías respiratorias.

D. Dióxido de nitrógeno (NO₂)

1. Propiedades y mecanismo de acción

- El dióxido de nitrógeno es un gas pardo irritante producido en los incendios y por la descomposición de forrajes. También se produce por una reacción del dióxido de nitrógeno (de los escapes de los automóviles) con O₂ (ver tabla 13-2 para los valores límite umbrales).
- El dióxido de nitrógeno causa la degeneración de las células alveolares de tipo I, con rotura del endotelio capilar alveolar.

2. Intoxicación y tratamiento

- Los síntomas agudos incluyen irritación de ojos y nariz, tos, disnea y dolor torácico.
- La exposición grave durante 1 a 2 horas puede causar **edema pulmonar**, que quizá desaparezca, y recidive pasadas más de 2 semanas. La exposición crónica a cifras bajas puede también causar edema pulmonar.

- c. La intoxicación por NO₂ se trata con intervenciones terapéuticas que disminuyen la irritación y el edema pulmonares.

E. Ozono (O₃)

1. *Propiedades y mecanismo de acción*

- a. El ozono es un gas irritante natural azul que se encuentra en concentraciones elevadas en el aire contaminado y cerca de equipos de alto voltaje (ver tabla 13-2 para los valores límite normales).
- b. Se forma por una serie compleja de reacciones que involucran la absorción de luz ultravioleta por el NO₂ con la generación de oxígeno libre.
- c. El ozono causa cambios funcionales pulmonares similares a los del NO₂. Puede ocurrir toxicidad por formación de radicales libres.

2. *Intoxicación y tratamiento*

- a. El ozono irrita las membranas mucosas y puede causar disminución de distensibilidad y edema pulmonares, así como aumento de la sensibilidad a los broncoconstrictores. La exposición crónica puede causar disminución de la reserva respiratoria, bronquitis y fibrosis pulmonar.
- b. El tratamiento es similar al utilizado para la intoxicación por NO₂.

F. Hidrocarburos

- 1. Los hidrocarburos son oxidados por la luz solar y por la combustión incompleta de aldehidos de vida breve, como **formaldehído y acroleína**; los aldehidos también se pueden encontrar en algunos materiales de la construcción y de ahí ser liberados.
- 2. Los hidrocarburos irritan las membranas mucosas del aparato respiratorio y los ojos, con producción de una respuesta similar a la observada con la exposición a SO₂.

G. Partículas

- 1. La inhalación de partículas puede llevar a la **neumoconiosis**, con frecuencia máxima causada por **silicatos (silicosis)** o **asbestos (asbestosis)**. El **cáncer bronquial y el mesotelioma** se relacionan con la exposición al asbestos, en particular en conjunción con el tabaquismo de cigarrillos.
- 2. Las partículas absorben otras toxinas, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, y las transportan al aparato respiratorio.
- 3. También aumentan la susceptibilidad a la disfunción y enfermedad pulmonares. Pueden causar masas fibrosas en los pulmones, que se desarrollan durante años de exposición.

III. DISOLVENTES ORGÁNICOS

A. Hidrocarburos alifáticos simples y halogenados

- 1. Los hidrocarburos alifáticos simples y halogenados incluyen combustibles y disolventes industriales como **n-hexano, gasolina, queroseno, tetracloruro de carbono, cloroformo y tetracloretileno** (ver tabla 13-2 para los valores límite umbrales).
- 2. Estos agentes son depresores del sistema nervioso central (SNC) y causan daño neurológico, hepático y renal. También es probable la cardiotoxicidad.
- 3. La **polineuropatía** por alteración del citoesqueleto predomina en la intoxicación por **n-hexano**. Los **efectos neurológicos**, como pérdida de la memoria y neuropatía periférica, predominan con la exposición al **cloroformo** y **tetracloruro de etileno**. El **cloroformo** también causa **nefrotoxicidad**.
- 4. La **hepatotoxicidad** (tardía) y la **toxicidad renal** son frecuentes en la intoxicación por el tetracloruro de carbono. Se ha relacionado a la **carcinogenicidad** con **cloroformo, tetracloruro de carbono y tetracloretileno**. Todos esos efectos pueden ser mediados por la interacción de lípidos y proteínas celulares con los radicales libres.
- 5. El **cloroformo** puede sensibilizar al corazón a las **arritmias**.
- 6. La aspiración con **neumonitis química y edema pulmonar** es frecuente.

7. El **tratamiento** es sobre todo de sostén y orientado a los aparatos, órganos y sistemas involucrados.

B. Hidrocarburos aromáticos

1. **Benceno**: la intoxicación por benceno es la **más frecuente** con esta clase de disolventes; la depresión del SNC es su **principal efecto agudo**. La exposición crónica puede causar **depresión grave de la médula ósea**, con anemia aplásica resultante y otras discrasias sanguíneas. Se ha relacionado la exposición a cifras bajas de benceno con la leucemia. No hay tratamiento específico para la intoxicación por benceno.
2. **Tolueno y xileno**, deprimen el SNC y pueden causar fatiga y ataxia a concentraciones relativamente bajas, y pérdida del estado de vigilia a concentraciones altas (10 000 ppm).

C. Bifenilos policlorados (PCB)

1. Los PCB son agentes estables altamente lipofílicos, si bien no se usan desde 1977, pero aún persisten en el ambiente.
2. Los trastornos dermatológicos constituyen su efecto adverso más frecuente. Los posibles efectos de disfunción reproductora y carcinógenos asociados con PCB pueden deberse en gran parte a otros agentes policlorados contaminantes, como la **dioxina**, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (**TCDD**).

IV. INSECTICIDAS Y HERBICIDAS

A. Insecticidas organofosforados

1. **Propiedades y mecanismos de acción**
 - a. Los insecticidas organofosforados incluyen **paration, malation y diazinona**.
 - b. Estos insecticidas han sustituido a los **pesticidas organoclorados** (excepto por el uso muy restringido en EUA del diclorodifeniltricloreto, es decir, **DDT**), que se mantiene en el ambiente y se ha asociado con riesgo mayor de cáncer. Los insecticidas organofosforados no persisten en el ambiente; sin embargo, su potencial de toxicidad aguda es mayor.
 - c. Los insecticidas organofosforados se caracterizan por su capacidad de **fosforilar el sitio estérico activo de la acetilcolinesterasa (AChE)**. Ocurren efectos tóxicos por acumulación de acetilcolina (ACh) (ver Capítulo 2).
 - d. Estos agentes se absorben bien a través de la piel y del aparato respiratorio y sistema digestivo.
 - e. Algunos otros compuestos insecticidas organofosforados (p. ej., **triortocresilfosfato**) también fosforilan a una “esterasa diana de neuropatía”, con el resultado de **neurotoxicidad diferida**, con trastornos sensoriales y motores de las extremidades.
2. **Tratamiento de la intoxicación**
 - a. Se requieren respiración asistida y descontaminación, tan pronto como sea posible, para prevenir la inhibición irreversible (“envejecimiento”) de la AChE, que implica un reforzamiento del enlace fósforo-enzima.
 - b. La **atropina** revierte los efectos muscarínicos, pero no la activación neuromuscular o la parálisis.
 - c. La **pralidoxima** (2-PAM) reactiva a la AChE, en particular en la unión neuromuscular. A menudo se usa como adyuvante de la **atropina** (puede revertir algunos efectos tóxicos); sin embargo, es muy eficaz para tratar la intoxicación por **paration**.

B. Insecticidas de tipo carbamato

1. Los insecticidas de tipo carbamato incluyen entre otros, **carbaril, carbofurán, isolan y piramat**.
2. Estos agentes se caracterizan por su capacidad de **inhibir a la AChE por carbamilación**.
3. Los insecticidas de tipo carbamato producen efectos tóxicos similares a los de aquellos que contienen fósforo. En general, los efectos tóxicos de los compuestos de tipo carbamato son menos intensos que los de los agentes organofosforados, porque la carbamilación es rápidamente reversible.
4. El tratamiento de la intoxicación por carbamatos es similar a la usada para los organofosforados, excepto que el tratamiento con pralidoxima no es un antídoto eficaz, porque no interactúa con la acetilcolinesterasa carbamylada.

C. Insecticidas botánicos

1. La **nicotina** estimula a los receptores nicotínicos y causa despolarización de la membrana. La intoxicación se caracteriza por la aparición de salivación, vómito, debilidad muscular, convulsiones y paro respiratorio; se puede tratar con anticonvulsivos y agentes para alivio sintomático (ver Capítulos 2 y 5).
2. El **piretro**, un insecticida casero común, es tóxico sólo a concentraciones altas. Los efectos adversos más frecuentes son manifestaciones alérgicas e irritación de la piel y el aparato respiratorio, que se tratan de manera sintomática.
3. La intoxicación por **rotenona** es rara en los seres humanos y, en general, producto de alteraciones GI que se tratan de manera sintomática.

D. Herbicidas

1. El **glifosato**, ahora ampliamente usado en todo el mundo, es un herbicida relativamente seguro que no persiste en el ambiente. Sus principales efectos adversos comunicados son de irritación de piel y ojos.
2. **Paraquat**
 - a. El paraquat causa irritación GI aguda, con heces sanguinolentas, seguida por insuficiencia respiratoria tardía y la aparición de **edema pulmonar hemorrágico congestivo**, que se cree es causado por la formación de radicales superóxido y la rotura subsiguiente de la membrana celular. Puede ocurrir la muerte varias semanas después de la ingestión.
 - b. El tratamiento consta de lavado gástrico rápido; la administración de catárticos y adsorbentes beneficia a algunas víctimas.
3. El **2,4-ácido diclorofenoxiacético (2,4-D)** causa parálisis neuromuscular y coma. Son raros sus efectos tóxicos a largo plazo. El ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-D-T; “agente naranja”) ya no se usa.

E. Fumigantes y rodenticidas: cianuro

1. El cianuro posee elevada afinidad por el hierro en estado férrico; **reacciona con el hierro y la oxidasa de citocromos** en las mitocondrias para inhibir la respiración celular, bloqueando así el uso de oxígeno.
2. Se absorbe por todas las vías (excepto las sales alcalinas, que son tóxicas sólo cuando son ingeridas).
3. La intoxicación se manifiesta por la presencia de sangre venosa rojo brillante y un **olor característico de almendras amargas**.
4. El cianuro causa estimulación transitoria del SNC, seguida por **convulsiones hipóxicas** y la muerte.
5. El tratamiento debe ser inmediato, con administración de oxígeno al 100%. También se puede administrar **nitrito de amilo o sodio**, que oxida la hemoglobina y produce metemoglobina, que compite eficazmente por el ion cianuro. Se administra **tiosulfato de sodio** para acelerar la conversión del cianuro en tiocianato, atóxico, por la rodanasa mitocondrial (transferasa de azufre). También se puede usar carbón activado. La hidroxocobalamina, que se une con el cianuro, se encuentra disponible también como antídoto.

V. INTOXICACIÓN POR METALES PESADOS Y SU TRATAMIENTO

A. Intoxicación por plomo inorgánico

1. Históricamente, las pinturas y la gasolina son las principales fuentes de exposición al plomo y todavía se pueden encontrar en el ambiente. Otras fuentes de plomo inorgánico incluyen “artesanías caseras”, como la cerámica y las joyas. La intoxicación por plomo orgánico es cada vez más rara, por la eliminación del plomo tetraetilo y tetrametilo (componentes antidetonantes en la gasolina) por fases.
2. Los óxidos de plomo metálicos inorgánicos y sus sales, se absorben de manera lenta a través de todas las vías, excepto la piel. Los compuestos orgánicos del plomo pueden también absorberse a través de la piel. La vía GI es la más frecuente de exposición en contextos no industriales (los niños absorben una fracción mayor que los adultos); la vía respiratoria es más frecuente para la exposición industrial.

3. El plomo inorgánico se une a la hemoglobina de los eritrocitos y el resto se distribuye en los tejidos blandos, como cerebro y riñón. Mediante redistribución, más tarde se acumula en el hueso, donde su semivida de eliminación es de 20 a 30 años.
4. Los **efectos en el SNC** (encefalopatía por plomo) son frecuentes después de exposición crónica al plomo, particularmente en los niños, para quienes no se ha establecido una cifra umbral. Los signos tempranos de intoxicación incluyen vértigo, ataxia, cefalea, inquietud e irritabilidad; la **muñeca caída o péndula** es un signo frecuente de **neuropatía periférica**. Se pueden presentar vómito en proyectil, delirio y convulsiones con el avance de la encefalopatía ante concentraciones $\geq 100 \mu\text{g}$ de plomo/dl. El deterioro mental con disminución del IQ y anomalías conductuales puede ser consecuencia de la exposición infantil.
5. También se observan, malestares GI, incluido el epigástrico, en particular en adultos. El estreñimiento y un sabor metálico son signos tempranos de la exposición al plomo. El espasmo intestinal con dolor intenso (cólico por plomo) puede hacerse evidente en etapas avanzadas de la intoxicación. También se puede presentar fibrosis renal con la exposición crónica. El plomo además, aumenta la tasa de abortos espontáneos. Se relaciona con alteraciones de la producción de espermatozoides.

B. Arsénico inorgánico

1. *Propiedades y mecanismos de acción*

- a. El arsénico inorgánico se puede encontrar en minas de carbón y minerales metálicos, herbicidas, mariscos y agua de beber. Se absorbe a través del sistema digestivo y los pulmones.
 - b. Las formas trivalentes (arsenitos) de arsénico inorgánico, en general, son más tóxicas que las pentavalentes (arsenatos). Los metabolitos metilados pueden contribuir a su efecto adverso.
 - c. Los **arsenitos inhiben a las enzimas sufhidrúlicas** (la deshidrogenasa de piruvato/glucólisis es en especial sensible), con el resultado de daño al revestimiento epitelial del aparato respiratorio y sistema digestivo, y de los tejidos del sistema nervioso central, hígado, médula ósea y piel.
 - d. Los arsenatos desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial por “sustitución” del fosfato inorgánico.
 - e. Los síntomas de intoxicación aguda incluyen náusea intensa, vómito, dolor abdominal, laringitis, y bronquitis; puede ocurrir daño capilar con deshidratación y choque. La diarrea se caracteriza por la presencia de “heces en agua de arroz”. A menudo hay un olor a ajo en la respiración.
 - f. Las crisis iniciales de intoxicación por arsénico pueden ser fatales; si el individuo sobrevive, se presenta depresión de la médula ósea, neuropatía grave y encefalopatía.
 - g. Los síntomas de intoxicación crónica incluyen disminución de peso por irritación GI; perforación del tabique nasal; pérdida de cabello; neuropatía sensorial; depresión de la función de la médula ósea, así como daño renal y hepático. La piel suele estar pálida y lechosa (complexión de “leche y rosas”) por anemia y vasodilatación. Se pueden observar pigmentación cutánea, hiperqueratosis de palmas y plantas y líneas blancas sobre las uñas después de la exposición prolongada. Los arsénicos inorgánicos se han señalado como partícipes en los cánceres del aparato respiratorio.
 - h. El **tratamiento** es principalmente de sostén después de la intoxicación aguda e implica la terminación de la exposición, emesis, lavado gástrico, rehidratación y restablecimiento del equilibrio electrolítico. El tratamiento por quelación con **dimercaprol** (BAL) o su análogo, **unitol**, está indicado en casos graves. Puede usarse también el **succimer**, otro derivado de dimercaprol. El tratamiento de la intoxicación crónica es de sostén e incluye la terminación de la exposición.
 - i. Los productos orgánicos de arsénico se excretan más fácil y son menos tóxicos que las formas inorgánicas; es rara la intoxicación.
2. Puede ocurrir intoxicación por **gas arsina** (AsH_3) en contextos industriales. Sus efectos son de **hemólisis grave** con insuficiencia renal subsiguiente; los síntomas incluyen ictericia, orina oscura y dolor abdominal intenso. El tratamiento incluye **transfusión y hemodiálisis** ante la insuficiencia renal. El tratamiento de quelación es ineficaz.

C. Mercurio

1. *Mercurio inorgánico*

a. Propiedades y mecanismo de acción

- (1) El mercurio inorgánico constituye un riesgo potencial, sobre todo debido a su exposición ocupacional o industrial. La principal fuente de intoxicación es por consumo de alimentos contaminados.
- (2) El **mercurio elemental (Hg)** se absorbe poco del sistema digestivo, pero es volátil y se puede absorber por los pulmones. El Hg mismo causa efectos en el SNC; la forma ionizada, **Hg²⁺**, se acumula en los riñones y causa daño de los túbulos proximales por su combinación con **enzimas sulfhidríticas**.
- (3) El **cloruro mercúrico (HgCl₂)** se absorbe bien el sistema GI y es tóxico.
- (4) El **cloruro mercurioso (HgCl)** se absorbe también del sistema GI, pero es menos tóxico que HgCl₂.

b. Intoxicación aguda y tratamiento

- (1) La intoxicación por **vapores de mercurio** produce dolor de tórax, disnea, náusea, vómito y un sabor metálico. También pueden presentarse neumonitis y gingivoestomatitis químicas. Ocurren temblores musculares y alteraciones psicopatológicas.
- (2) **Sales inorgánicas de mercurio**
 - (a) Las sales inorgánicas de mercurio causan gastroenteritis hemorrágica con dolor intenso y vómito. También se puede presentar choque hipovolémico.
 - (b) La **necrosis tubular renal** conlleva máxima prevalencia y toxicidad sistémica grave.

c. El **tratamiento** implica la eliminación de la exposición, cuidados de sostén y tratamiento de quelación con **dimercaprol, unitol y succimer**. Puede requerirse hemodiálisis.

d. Intoxicación crónica

- (1) La intoxicación por **vapores de mercurio** puede llevar al **temblor fino** de las extremidades, que quizá progrese hasta movimientos coreiformes y **síntomas neuropsiquiátricos**, que pueden incluir insomnio, fatiga, anorexia y pérdida de la memoria, así como cambios de humor y afecto. También es frecuente la **gingivoestomatitis**. Puede ocurrir también eretismo (una combinación de rerspiración y rubor excesivos). A menudo hay salivación excesiva y gingivitis.
- (2) **Sales de mercurio inorgánicas**. Predomina ante ellas la lesión renal. El eritema de extremidades (**acrodinia**) a menudo se combina con anorexia, taquicardia y trastornos GI.
- (3) Para el tratamiento han sido útiles el unitol o el succimer. Debería evitarse el dimercaprol, ya que redistribuye el mercurio al SNC.

2. Mercuriales orgánicos (metilmercurio)

- a. Se encuentran mercuriales orgánicos en abonos de semillas y fungicidas.
- b. Los mercuriales orgánicos se pueden absorber del sistema GI y a menudo se distribuyen al SNC, donde ejercen sus efectos tóxicos, que incluyen parestesias, ataxia y trastornos de la audición. A menudo predominan los **trastornos visuales**.
- c. La exposición al metilmercurio dentro de útero puede causar retardo mental del feto y un síndrome parecido a la parálisis cerebral.
- d. El tratamiento es, sobre todo, de sostén. Pueden ser útiles el unitol o el succimer.

D. Hierro (ver Capítulo 7)

E. Agentes quelantes de metales

1. Propiedades generales

- a. Los agentes quelantes de metales suelen contener dos o más grupos electronegativos, que forman complejos coordinados-covalentes estables con metales catiónicos, que pueden entonces excretarse del cuerpo. A mayor número de enlaces ligando de metales, más estable el complejo y mayor la eficacia del quelante.
- b. Estos agentes contienen grupos funcionales como —OH, —SH y —NH, que compiten para la unión de metales con grupos similares en las proteínas celulares. Sus efectos son en general mayores cuando administrados poco después de la exposición.

2. *Ácido etilendiamintetraacético (EDTA)*

- a. Es un quelante eficaz de muchos metales de transición. Puesto que puede también quelar el calcio corporal, el **EDTA** se administra en solución (IV) como **sal disódica de calcio** por vía intramuscular o intravenosa.
- b. El EDTA se excreta rápidamente por filtración glomerular.
- c. Este agente se usa sobre todo en el tratamiento de la **intoxicación por plomo**.
- d. Es nefrotóxico, particularmente a dosis alta en los túbulos renales. El mantenimiento del flujo de orina y el tratamiento a corto plazo pueden hacer mínimo este efecto.

3. *Dimercaprol (BAL)*

- a. Es un líquido oleoso de mal olor que se administra por vía intramuscular como solución a 10% en aceite de cacahuete.
- b. El dimercaprol interactúa con metales, reactiva o previene la inactivación de las enzimas celulares que contienen grupos sulfhidrilo. Tiene efectividad máxima cuando se administra de inmediato después de la exposición.
- c. Este agente es útil para la intoxicación por **arsénico**, **mercurio inorgánico** y plomo (con EDTA). Se puede redistribuir el arsénico y el mercurio al SNC y, por lo tanto, no se recomienda para el tratamiento de la intoxicación crónica por tales agentes.
- d. Los efectos adversos del dimercaprol incluyen taquicardia, hipertensión, irritación gástrica y dolor en el sitio de inyección.
- e. El **succimer** es un derivado del dimercaprol que puede tomarse por vía oral y tiene aprobación de uso en niños para tratar la **intoxicación por plomo**. No moviliza otros metales esenciales en grado apreciable alguno. Los efectos adversos del succimer son, en general, menores, e incluyen náusea, vómito y anorexia. Un exantema índice de hipersensibilidad puede requerir la terminación del tratamiento. También se usa para tratar la intoxicación por **arsénico y mercurio**.
- f. El **unitol** es otro análogo del dimercaprol usado para tratar la intoxicación aguda por **arsénico y mercurio inorgánico**. Las reacciones cutáneas son su efecto secundario adverso más frecuente.

4. *Penicilamina*

- a. La penicilamina, un derivado de la penicilina, se usa principalmente para quelar el cobre excesivo en los individuos con **enfermedad de Wilson**.
- b. Las reacciones alérgicas y la rara **toxicidad de médula ósea y renal** son sus principales efectos adversos.

5. *Deferoxamina, deferasirox*

- a. La deferoxamina es un **agente quelante del hierro** específico, que por administración parenteral se une a iones férricos para formar ferrioxamina; también se une a iones ferrosos. La deferoxamina puede también retirar el hierro de la ferritina y la hemosiderina fuera de la médula ósea, pero no captura el de hemoglobina, citocromos o mioglobina.
- b. La deferoxamina se desintegra por las enzimas plasmáticas y se excreta por el riñón, con cambio de color de la orina a rojo.
- c. La inyección rápida IV en solución de deferoxamina puede causar choque hipotensivo por la secreción de histamina. Puede también administrarse por vía intramuscular.
- d. La deferoxamina puede causar reacciones alérgicas y rara vez **neurotoxicidad o nefrotoxicidad**. El tratamiento con deferoxamina está contraindicado en pacientes con enfermedad o insuficiencia renal.
- e. El **deferasirox** es un quelante oral del hierro para el tratamiento de la **sobrecarga de hierro**.

VI. INTOXICACIÓN POR FÁRMACOS

A. Tratamiento general del paciente intoxicado (ver tabla 13-1)

1. Tome los signos vitales.

2. Haga el interrogatorio.
3. Realice una exploración física orientada toxicológicamente.

B. Síntomas

1. Ocurren más de un millón de casos de intoxicación aguda al año en Estados Unidos, muchos en niños y adolescentes.
2. Los síntomas de casi todas las intoxicaciones químicas y por fármacos son extensión de sus propiedades farmacológicas. Las causas más frecuentes de muerte incluyen depresión del SNC con paro respiratorio, convulsiones, anomalías cardiovasculares con hipotensión grave y arritmias, hipoxia celular e hipotermia.

C. Tratamiento: las medidas para el sostén de las funciones vitales, enlentecimiento de la absorción del fármaco y promoción de su excreción suelen ser suficientes para el tratamiento. Si se dispone de ellos, pueden usarse también los antídotos específicos.

1. Sostén de la función vital

- a. En presencia de depresión grave del SNC, es importante despejar las **vías respiratorias** y mantener una **ventilación y circulación adecuadas (ABC)**. Los pacientes en coma pueden morir como resultado de la obstrucción de las vías respiratorias, un paro respiratorio o la aspiración del contenido gástrico hacia el árbol traqueobronquial.
- b. Otras medidas de sostén importantes incluyen mantener el equilibrio de electrolitos y el volumen de líquido intravascular con **solución glucosada IV (D)**.

2. Absorción de fármacos

- a. La absorción de fármacos se puede hacer más lenta o prevenirse por descontaminación de la piel. Ya no se recomienda la inducción del vómito con **jarabe de ipecacuana** por vía oral para uso sistemático en casa y está contraindicado en niños menores de 6 años. Su utilización también es limitada en la sala de urgencias en favor del carbono activado.
- b. Está **contraindicada** la emesis si se ingirieron corrosivos (el reflujo puede perforar el esófago o el estómago), destilados del petróleo (que pueden inducir neumonía química si se aspiran), el paciente está comatoso o delira, y puede aspirar el contenido gástrico, o cuando se han ingerido estimulantes del SNC (puede inducirse actividad convulsiva por la estimulación de la emesis).

(1) Se realiza **lavado gástrico** sólo cuando la vía respiratoria está protegida por una sonda endotraqueal.

(2) Adsorción química con carbono activado.

(a) El carbono activado unirá a muchas toxinas y fármacos, incluidos **salicilatos, paracetamol y antidepresivos**.

(b) Este procedimiento se puede usar en combinación con el lavado gástrico.

(3) Se usan de manera ocasional **laxantes**, como una solución **electrolítica de polietilenglicol** (p. ej., GoLYTELY), para acelerar el retiro de las toxinas del sistema GI.

3. Se puede alcanzar **la promoción de la eliminación** por lo siguiente:

- a. **Aumento químico de la excreción urinaria:** se aumenta la excreción urinaria por administración de agentes como el **bicarbonato de sodio**, que eleva el pH urinario y disminuye la reabsorción renal de ciertos ácidos orgánicos, como el acetilsalicílico y el fenobarbital.
- b. La **hemodiálisis** es una forma eficaz para retirar ciertas toxinas de bajo peso molecular hidrosolubles y restablecer el equilibrio electrolítico. Las intoxicaciones por **salicilatos, metanol, etanol, etilenglicol, paraquat y litio** se tratan con eficacia de esta manera; la hemoperfusión puede aumentar la depuración total corporal de algunos agentes (**carbamacepina, fenobarbital y fenitoína**). Los fármacos y sustancias tóxicas con grandes volúmenes de distribución no se retiran eficazmente por diálisis.

4. Se encuentran disponibles **antídotos** (ver agentes respectivos) para algunas intoxicaciones y deben usarse cuando se identifica una toxina específica. Algunos ejemplos incluyen **naloxona, flumazenil, acetilcisteína, fisostigmina, quelantes de metales** (ver líneas previas), **atropina, pralidoxima y etanol**.

Deferasirox
Deferoxamina
Dimercaprol
EDTA (ácido etilendiamintetraacético) (versenato disódico de calcio)
Penicilamina
Pralidoxima
Succimer
Unithol



Autoevaluación

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. ¿Qué tratamiento sería apropiado en un niño de 3 años con una notoria concentración elevada de plomo?
(A) Piridoxina
(B) Glucagón
(C) Digibind
(D) EDTA disódico de calcio
(E) Deferoxamina
2. Un hombre con alcoholismo crónico de 56 años de edad es llevado al servicio de urgencias con alteración del estado mental y manifestación de no poder ver. Él señala que se le acabó el “whisky” e ingirió alcohol de madera (metanol). Sus resultados de laboratorio muestran una brecha aniónica grave e insuficiencia renal aguda. ¿Cuál de los siguientes sería un tratamiento apropiado?
(A) Oxígeno hiperbárico
(B) Fomepizol
(C) Lidocaína
(D) Etilenglicol
(E) Azul de metileno
3. Un hombre de 18 años de edad es llevado al servicio de urgencias por sus amigos porque “tuvo un pasón”. Ellos le dicen al médico que estaban en una fiesta y el paciente bebió un par de cervezas y tomó varios comprimidos de diazepam (valium). A la exploración no presenta respuesta, con disminución de las respiraciones (8 por minuto). ¿Cuál sería un tratamiento apropiado?
(A) Flumazenil
(B) Alcohol etílico
(C) Dextrosa
(D) Estricnina
(E) Tetracloruro de carbono
4. Un hombre de 23 años de edad conocido por su adicción a la heroína es llevado a la sala de urgencias por no

presentar respuesta. A la exploración se le encuentra con pupilas puntiformes y depresión respiratoria. Su glucosa en tira reactiva es normal. ¿Cuál es el agente más apropiado para administrar en este momento?

- (A) Insulina
- (B) Naloxona
- (C) Dimercaprol
- (D) Penicilamina
- (E) Atropina

5. Un niño de 2 años de edad es llevado al servicio de urgencias porque recientemente ingirió numerosas “píldoras de hierro” que su madre estaba tomando por anemia. El niño ahora presenta dolor abdominal intenso, diarrea sanguinolenta, náusea y vómito. Su hierro sérico está notoriamente elevado. ¿Qué debería darse para tratar la toxicidad?

- (A) Carbón activado
- (B) Vapor mercurial
- (C) Deferoxamina
- (D) Succimer

6. ¿Cuál de los siguientes es un índice sensible de toxicidad por plomo?

- (A) Muñeca péndula
- (B) Heces en “agua de arroz”
- (C) Aspecto de “leche y rosas”
- (D) Olor a almendras amargas

7. Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) y la depresión son efectos tóxicos mayores del:

- (A) Mercurio iónico (Hg^{2+})
- (B) Arsénico trivalente
- (C) Arsénico pentavalente
- (D) Mercurio elemental

8. ¿Cuál de los siguientes agentes tóxicos conlleva un problema sistémico con la exposición dermatológica?

- (A) Arsénico inorgánico
- (B) Insecticidas organofosforados
- (C) Plomo inorgánico
- (D) Cadmio

9. ¿Cuál de los siguientes es el resultado más frecuente de la intoxicación por benceno?

- (A) Depresión del sistema nervioso central (SNC)
- (B) Estimulación de la producción de eritrocitos
- (C) Hepatotoxicidad tardía
- (D) Cardiotoxicidad

10. La atropina se puede usar eficazmente como antídoto de la intoxicación con ¿qué agente tóxico?

- (A) Paration
- (B) Carbaril
- (C) Metanol
- (D) DDT

Respuestas

1. **La respuesta es D.** El EDTA disódico de calcio es un quelante utilizado en el tratamiento de la intoxicación por plomo inorgánico. El fármaco se administra por vía intravenosa durante varios días junto con dimercaprol. La deferoxamina se usa en casos de toxicidad por hierro. La piridoxina se utiliza en un contexto de toxicología para revertir las convulsiones por una sobredosis de isoniácida. El digibind es un anticuerpo contra el fragmento Fab usado en casos de toxicidad por digoxina. El glucagón se usa para tratar la toxicidad de los bloqueadores β .
2. **La respuesta es B.** El fomepizol es un inhibidor de la deshidrogenasa alcohólica, enzima que pudiese desde otros puntos de vista convertir el metanol en ácido fórmico, que es la toxina real que en tales casos causa ceguera e insuficiencia renal. El etilenglicol (anticongelante) puede causar toxicidad similar y también se trata con fomepizol. El oxígeno hiperbárico se usa en el tratamiento de la intoxicación por monóxido de carbono. La lidocaína se puede usar para ayudar a tratar las arritmias en el caso de toxicidad por digoxina. El azul de metileno se usa en el tratamiento de la metahemoglobinemia.
3. **La respuesta es A.** El flumazenil es un antagonista de benzodiacepinas usado en el tratamiento de tales sobredosis. Es posible utilizar el alcohol etílico para tratar la ingestión tanto de metanol como de etilenglicol; sin embargo, tal uso a menudo causa intoxicación por etanol y se prefiere el fomepizol, ya que no produce los mismos efectos. La glucosa constituye un tratamiento eficaz para la alteración del estado mental por hipoglucemia en un paciente con diabetes. La estricnina es un veneno para ratas que puede causar convulsiones cuando se ingiere y se trata por administración de diazepam. El tetracloruro de carbono es un disolvente industrial que puede causar daño renal e hígado graso.
4. **La respuesta es B.** Dados los antecedentes del paciente y sus datos clínicos es posible que experimente una sobredosis de opioides. El fármaco ideal en tal escenario es la naloxona, un antagonista del receptor de opioides. La insulina se usa para tratar la hiperglucemia, que es menos probable que cause alteración del estado mental que la hipoglucemia. El dimercaprol es un quelante usado en muchos casos de toxicidad por metales pesados (p. ej., plomo). La penicilamina se usa en el tratamiento de la toxicidad por el cobre, como en la enfermedad de Wilson. La atropina se usa para tratar la toxicidad colinérgica, que puede causar miosis, aunque es una causa poco probable ante este cuadro clínico.
5. **La respuesta es C.** La deferoxamina es un quelante del hierro que se administra por vía sistémica para unirse al metal y promover su excreción. El carbono activado, bueno para la absorción de numerosas sustancias tóxicas ingeridas, es ineficaz en este caso, ya que no se une al hierro. El succimer es una sustancia disponible por vía oral relacionada con el dimercaprol, que se usa para tratar la toxicidad por plomo. El vapor de mercurio es tóxico y su ingestión se trata con dimercaprol o penicilamina.
6. **La respuesta es A.** La manifestación neurológica más frecuente de la intoxicación por plomo es la neuropatía periférica, un signo frecuente de la cual es la muñeca péndula. La intoxicación por plomo también afecta al sistema hematopoyético. En niños, la intoxicación por plomo se puede manifestar por encefalopatía.
7. **La respuesta es D.** El sistema nervioso central (SNC) es el principal sitio diana del mercurio elemental. El Hg^{2+} iónico afecta al sistema renal de manera predominante.
8. **La respuesta es B.** En contraste con los insecticidas organofosforados, las formas inorgánicas de arsénico, plomo y cadmio se absorben mal a través de la piel.
9. **La respuesta es A.** El principal efecto agudo de la intoxicación por benceno es la depresión del sistema nervioso central (SNC). La exposición crónica puede llevar a la depresión de la médula ósea.

10. La respuesta es A. Si se administra tempranamente ante una intoxicación, la atropina revierte los efectos muscarínicos en los receptores de colina de los insecticidas organofosforados, como el paration, que inhiben a la acetilcolinesterasa (AChE). La pralidoxima (2-PAM) se usa a menudo como adyuvante de la atropina. La inhibición de la AChE por insecticidas carbamato, como el carbaril, se revierte en forma espontánea. La toxicidad de metanol y clorofenotano (DDT) no tiene relación con la acción de la acetilcolina.

Autoevaluación final

Instrucciones: cada reactivo numerado u oración incompleta en esta sección es seguido por respuestas o por el complemento de la oración. Seleccione UNA letra de respuesta o complemento que sea CORRECTO en cada caso.

1. Un adolescente de 17 años de edad inició tratamiento con carbamacepina prescrito por su neurólogo para controlar convulsiones de reciente aparición y causa desconocida. También recibió recientemente un antibiótico macrólido por su médico familiar por una supuesta “neumonía errante”. A la mitad del ciclo de antibiótico el paciente presentó convulsiones de nuevo. ¿Qué podría contribuir para esta nueva actividad convulsiva?

- (A) Inhibición del sistema de la monoxigenasa del citocromo P-450
- (B) Inducción del sistema de monoxigenasa del citocromo P-450
- (C) Alteración de la excreción renal del medicamento anticonvulsivo
- (D) Inducción de actividad de la glucuroniltransferasa en el hígado
- (E) Disminución de la cantidad del fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADPH)

2. Un hombre de 21 años de edad tiene múltiples traumatismos contusos después de ser atacado por una pandilla con un bate de béisbol. Además de sus fracturas, una determinación de la cinasa de creatina está notoriamente elevada y el equipo de traumatología está preocupado ya que la mioglobinuria causada por el traumatismo puede causar insuficiencia renal. Aunque controvertida porque no hay estudios aleatorios que muestren su eficacia, ellos inician de inmediato la administración de bicarbonato para alcalinizar la orina. ¿Cómo podría ayudar esto para disminuir la concentración de mioglobina?

- (A) Aumentando la filtración glomerular
- (B) Promoviendo la secreción tubular renal
- (C) Inhibiendo la resorción tubular renal
- (D) Aumentando el metabolismo hepático de primer paso
- (E) Por inducción del sistema P-450

3. ¿Cuál de los siguientes describe correctamente la fórmula para una dosis de carga intravenosa?

- (A) Dosis de carga = (concentración plasmática deseada del fármaco) $\times$ (depuración)
- (B) Dosis de carga = (depuración) $\times$ (concentración plasmática del fármaco)
- (C) Dosis de carga = $(0.693) \times (\text{volumen de distribución}) / (\text{depuración})$
- (D) Dosis de carga = (cantidad de fármaco administrada) / (concentración plasmática inicial)
- (E) Dosis de carga = (concentración plasmática deseada del fármaco) $\times$ (volumen de distribución)

4. Un hombre de 32 años de edad VIH positivo acude a consulta de seguimiento en la clínica por un especialista en enfermedades infecciosas (EI). Los resultados de los estudios sanguíneos recientes sugieren que el virus se ha vuelto resistente a múltiples inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos. El especialista en EI decide incluir en el tratamiento un inhibidor no nucleósido (nevirapina) de la transcriptasa inversa, que actúa por unión a un punto cercano a su sitio activo. ¿De qué es ejemplo la nevirapina?

- (A) Agonista completo
- (B) Antagonista competitivo reversible
- (C) Agonista parcial
- (D) Antagonista no competitivo
- (E) Antagonista competitivo irreversible

5. ¿Cuál de los siguientes fármacos es un agonista del receptor adrenérgico α selectivo de venta libre?

- (A) Epinefrina
- (B) Fenilefrina
- (C) Isoproterenol
- (D) Norepinefrina
- (E) Fentolamina

6. ¿Qué tipo de agente farmacológico es la pilocarpina?

- (A) Agonista muscarínico indirecto
- (B) Agonista adrenérgico α_2
- (C) Inhibidor de la anhidrasa carbónica
- (D) Antagonista adrenérgico β
- (E) Agonista muscarínico de acción directa

7. ¿Cuál de los siguientes es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción breve?

- (A) Piridostigmina
- (B) Betanecol
- (C) Edrofonio
- (D) Escopolamina
- (E) Metantelina

8. El dantroleno:

- (A) Inhibe la secreción de calcio del retículo sarcoplásmico
- (B) Actúa como agonista del receptor de GABA_B
- (C) Facilita la actividad de GABA en el sistema nervioso central (SNC)
- (D) Reactiva a la acetilcolinesterasa
- (E) Inhibe de manera competitiva los efectos de la acetilcolina

9. Un hombre de 63 años de edad con antecedente de infartos de miocardio múltiples ingresa por disnea. Se hace el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva con bases clínicas y un cardiólogo ordena un agente inotrópico positivo para su insuficiencia cardiaca. El profesional también está preocupado por el mantenimiento de la perfusión renal, de manera que también es deseable un fármaco que incremente el riego sanguíneo renal. ¿Cuál de los siguientes agentes produce ambos efectos?

- (A) Epinefrina
- (B) Dopamina
- (C) Isoproterenol
- (D) Terbutalina

10. La clonidina actúa por

- (A) Activación de receptores adrenérgicos β_1
- (B) Activación de receptores adrenérgicos α_2
- (C) Activación de receptores adrenérgicos β_2
- (D) Activación de receptores adrenérgicos α_2
- (E) Bloqueo de receptores adrenérgicos β

11. Una mujer de 23 años de edad acude con hipertensión, ansiedad y palpitaciones. Sus concentraciones de hormona estimulante del tiroides son normales, pero presenta cifras elevadas de catecolaminas urinarias. Se le envía a un cirujano endocrinológico después de que la tomografía computarizada (TC) muestra un

feocromocitoma unilateral. ¿Cuál de los siguientes agentes debería iniciar tratamiento el cirujano antes de extirpar la lesión?

- (A) Dopamina
- (B) Fenoxibenzamina
- (C) Pancuronio
- (D) Seudoefedrina
- (E) Isoproterenol

12. Un hombre de 45 años de edad con notorio antecedente de asma y angina de pecho presenta ahora un cálculo renal incrustado en su uréter derecho. El urólogo necesita hacer una cistoscopia, pero el anestesiólogo está preocupado por el uso de un bloqueador β durante la operación para controlar su presión arterial, dado su antecedente de asma. Por último, se decide usar un bloqueador β de acción ultracorta y vigilar en forma estrecha tanto la presión arterial como el estado respiratorio. ¿Cuál de los siguientes es el mejor fármaco a utilizar en estas circunstancias?

- (A) Atenolol
- (B) Norepinefrina
- (C) Albuterol
- (D) Seudoefedrina
- (E) Esmolol

13. Un neurocirujano decide iniciar un diurético que actúa por alteración de la difusión del agua con relación al sodio (diurético osmótico) en un paciente, con utilidad para disminuir el edema cerebral. ¿Cuál agente es probable que prescriba el médico?

- (A) Furosemida
- (B) Hidroclorotiacida
- (C) Espironolactona
- (D) Acetazolamida
- (E) Manitol

14. ¿Cuál de los siguientes sería de utilidad para tratar la enuresis nocturna?

- (A) Manitol
- (B) Indometacina
- (C) Furosemida
- (D) Vasopresina
- (E) Probenecid

15. La vasopresina:

- (A) Disminuye las cifras de ADH
- (B) Aumenta la permeabilidad al Na^+ en el túbulo colector
- (C) Inserta acuaporinas a la membrana plasmática de las células de los conductos colectores
- (D) Aumenta la difusión de sodio
- (E) Disminuye la producción de prostaglandinas

16. Un hombre de 45 años de edad con antecedente de tabaquismo de cigarrillos de 60 cajetillas/ año acude a su médico de atención primaria con pérdida de apetito, náusea, vómito y debilidad muscular. Su TC de tórax revela crecimiento de ganglios linfáticos hiliares y una tumoración sospechosa en la región hilar izquierda. Se hace un diagnóstico presuncional de cáncer pulmonar. Los resultados de laboratorio revelan cifras bajas de sodio, que en este contexto es probable que haya contribuido al síndrome de secreción inapropiada de ADH. ¿Cuáles medicamentos podrían ser útiles para tratar los síntomas de este paciente?

- (A) Clofibrato
- (B) Conivaptán
- (C) Alopurinol
- (D) Acetazolamida
- (E) Furosemida

17. ¿Cuál los siguientes fármacos inhibe a la oxidasa de xantinas?

- (A) Colchicina
- (B) Indometacina
- (C) Probenecid
- (D) Clofibrato
- (E) Alopurinol

18. ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso frecuente de la quinidina?

- (A) Quinconismo
- (B) Síndrome similar al lupus
- (C) Convulsiones
- (D) Estreñimiento
- (E) Fibrosis pulmonar

19. ¿Cuál es el mecanismo de acción de los bloqueadores β en las cardiopatías?

- (A) Prolongación de la conducción AV
- (B) Activación del sistema simpático
- (C) Promoción de la automaticidad
- (D) Aumento de la frecuencia cardiaca
- (E) Vasodilatación arteriolar

20. ¿Cuál de los siguientes sería útil para el tratamiento de una arritmia por el síndrome de Wolf-Parkinson-White?

- (A) Digoxina
- (B) Lidocaína
- (C) Amiodarona
- (D) Adenosina
- (E) Atropina

21. ¿Cuál de los siguientes inhibe a la reductasa de HMG-CoA?

- (A) Ácido nicotínico
- (B) Rosuvastatina
- (C) Ezetimiba
- (D) Colesltiramina
- (E) Gemfibrozil

22. ¿Cuál de los siguientes sería una buena opción para ayudar a un paciente a dormir, con mínimo síndrome del día siguiente?

- (A) Secobarbital
- (B) Zolpidem
- (C) Clorodiazepóxido
- (D) Flumazenil

(E) Buspirona

23. ¿Cuál de los siguientes es una buena opción para tratar el trastorno de ansiedad generalizado (TAG) de reciente diagnóstico en un paciente que es conductor de un camión?

(A) Alprazolam

(B) Triazolam

(C) Buspirona

(D) Trazodona

(E) Tiopental

24. Un hombre de 57 años de edad con antecedente familiar importante de enfermedad de Parkinson acude a un neurólogo para valoración. A la exploración, el profesional nota un temblor ligero de frotamiento de índice y pulgar así como anomalías sutiles de la marcha. Empieza tratamiento con levodopa además de carbidopa. ¿Cómo actúa la carbidopa en este contexto?

(A) Restablece las cifras de dopamina en la sustancia negra

(B) Inhibe a la monoaminoxidasa (IMAO)

(C) Inhibe la catecol O-metiltransferasa (COMT)

(D) Actúa como agonista de dopamina

(E) Inhibe el metabolismo de levodopa fuera del sistema nervioso central (SNC)

25. El paciente de la pregunta previa regresa al neurólogo 3 años después. En ese momento los síntomas han avanzado y él ahora tiene bradicinesia notoria y una marcha notoriamente tambaleante. En un intento por prevenir un mayor deterioro, el neurólogo prescribe un inhibidor de la catecol O-metiltransferasa de (COMT) además de la levodopa y carbidopa del paciente. ¿Cuál de los siguientes agentes es probable se haya agregado?

(A) Entacapona

(B) Selegilina

(C) Ropinirol

(D) Amantadina

(E) Benztropina

26. ¿Cuál de los siguientes es un inhibidor no competitivo del receptor de NMDA que puede usarse para tratar la enfermedad de Alzheimer?

(A) Memantina

(B) Donepezil

(C) Tacrina

(D) Tolcapona

(E) Pramipexol

27. Un abogado de alto nivel de 43 años de edad acude a un psiquiatra con experiencia en la medicina de adicciones. Le explica que recientemente recibió un tercer citatorio por manejar ebrio y teme perder su cédula profesional, a menos que deje de beber. Expresa que “no puede detenerse una vez que inicia”. Le dice al médico que no tiene tiempo para acudir a Alcohólicos Anónimos y que “desea una píldora”. El médico le explica que hay algo que pudiese funcionar si el paciente realmente es sincero con lo que expresa. ¿Cuál agente está considerando?

(A) Lorazepam

(B) Flumazenil

(C) Naloxona

(D) Disulfiram

(E) Carbamacepina

- 28.** Un agente no estimulante que se puede usar para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) es
- (A) Metilfenidato
 - (B) Cafeína
 - (C) Dextroanfetamina
 - (D) Atomoxetina
 - (E) Modafinil
- 29.** ¿Cuál de los siguientes se puede usar para tratar a un paciente de 22 años de edad con diagnóstico reciente de esquizofrenia?
- (A) Baclofeno
 - (B) Haloperidol
 - (C) Hidrato de cloral
 - (D) Fenobarbital
 - (E) Imipramina
- 30.** Poco después de la administración del fármaco, el paciente de la pregunta anterior empieza a hacer caras raras con movimientos espásticos del cuello. ¿Cuál de los siguientes debería administrarse para tratar estas reacciones distónicas?
- (A) Flufenazina
 - (B) Bromocriptina
 - (C) Dantroleno
 - (D) Prolactina
 - (E) Benztropina
- 31.** ¿Cuál de los siguientes es un efecto secundario potencial de la clozapina?
- (A) Ictericia colestática
 - (B) Prolongación de QT
 - (C) Agranulocitosis
 - (D) Fotosensibilidad
 - (E) Galactorrea
- 32.** La risperidona actúa principalmente por inhibición de los receptores de:
- (A) Dopamina
 - (B) Serotonina
 - (C) Histamina
 - (D) Acetilcolina
 - (E) Norepinefrina
- 33.** Un niño de 7 años de edad es llevado al neurólogo por su madre menciona que su maestro dice que a veces en clases él se queda mirando “al espacio” y golpea sus labios. En el consultorio el niño presenta una de tales crisis mientras se le realiza una encefalografía (EEG) que muestra una espiga de 3 por segundo y un trazo ondulatorio. ¿Cuál fármaco es el mejor para ese trastorno?
- (A) Fenitoína
 - (B) Carbamacepina
 - (C) Prednisona
 - (D) Lorazepam
 - (E) Etosuximida

34. En comparación con el ácido valproico, la carbamacepina y la etosuximida, ¿cuál de las siguientes es una complicación exclusiva del uso de fenitoína?

- (A)** Hepatotoxicidad
- (B)** Hiperplasia gingival
- (C)** Trombocitopenia
- (D)** Anemia aplástica
- (E)** Síndrome de Stevens-Johnson

35. La tiagabina actúa por:

- (A)** Inhibición de la captación de GABA por inhibición del transportador de GABA
- (B)** Aumento del GABA por estimulación de su secreción desde sus neuronas
- (C)** Aumento de la apertura de conductos del cloro estimulada por GABA
- (D)** Prolongación de la apertura de conductos inducida por GABA
- (E)** Bloqueo de los conductos de calcio de tipo T

36. ¿Cuál de los siguientes agentes tiene aprobación de la FDA para el tratamiento ideal de la neuropatía diabética?

- (A)** Fenitoína
- (B)** Carbamacepina
- (C)** Acetazolamida
- (D)** Ácido valproico
- (E)** Pregabalina

37. Un niño de 5 años de edad es llevado al servicio de urgencias por sus padres después de que lo encontraron con un frasco vacío de comprimidos de ácido acetilsalicílico. No están seguros de cuántos comprimidos ingirió. A la exploración el niño tiene hiperpnea y letargo. Mientras se inicia un tratamiento de urgencia, se toma una muestra para determinación de gases en sangre arterial. ¿Qué patrón tiene mayor probabilidad de encontrarse con respecto a las cifras de gases sanguíneos arteriales?

- (A)** Alcalosis mixta metabólica y respiratoria
- (B)** Alcalosis mixta respiratoria con acidosis metabólica
- (C)** Acidosis mixta, respiratoria y metabólica
- (D)** Acidosis respiratoria mixta con alcalosis metabólica
- (E)** Acidosis y alcalosis metabólicas mixtas

38. ¿Cuál de los siguientes es un agente antineoplásico que se ha mostrado es útil en pacientes con artritis reumatoide?

- (A)** Valdecoxib
- (B)** Ketorolaco
- (C)** Metotrexato
- (D)** Entocort
- (E)** Auranofina

39. ¿Cuál de los siguientes enunciados es verdadero en cuanto al infliximab?

- (A)** Se trata de un anticuerpo recombinante contra TNF- α
- (B)** Es un anticuerpo humanizado contra TNF- α
- (C)** Es una proteína de fusión que se une al receptor de TNF- α
- (D)** Es una proteína recombinante que simula a IL-1
- (E)** Es una proteína recombinante compuesta por una porción de LFA-3

40. ¿Cuál de los siguientes es útil ante un ataque agudo de gota?

- (A) Probenecid
- (B) Sulfinpirazona
- (C) Alopurinol
- (D) Colchicina
- (E) Celecoxib

41. ¿Cuál es el mecanismo de acción del tacrolimus?

- (A) Inhibe el transporte del factor de transcripción de NF-AT al núcleo
- (B) Estimula la apoptosis en algunos linajes linfoides
- (C) Disminuye la actividad de la calcineurina
- (D) Inhibe a mTOR, que a su vez retrasa la transición de G1-S
- (E) Inhibe la proliferación de promielocitos

42. ¿Cuál de los siguientes es un agente alquilante que pudiese causar nefritis hemorrágica y cardiomiopatía?

- (A) Azatioprina
- (B) Ciclosporina
- (C) Tacrolimus
- (D) Ciclofosfamida
- (E) Basiliximab

43. Su residente le pregunta cuál es el mecanismo de acción del tPA. ¿Qué le responde?

- (A) Inhibe la agregación plaquetaria
- (B) Aumenta la actividad antitrombínica
- (C) Altera e inhibe la polimerización de fibrina
- (D) Bloquea a GPIIa/IIIb
- (E) Activa el plasminógeno unido a fibrina

44. ¿Cuál de los siguientes es un antídoto para la sobredosis de hierro?

- (A) Protamina
- (B) Deferoxamina
- (C) Vitamina K
- (D) Plasma fresco congelado
- (E) Carbón vegetal

45. ¿Cuál de los siguientes medicamentos debería proveer el máximo alivio de las crisis episódicas de la enfermedad de Ménière?

- (A) Furosemida
- (B) Ondansetrón
- (C) Diazepam
- (D) Emetrol
- (E) Fentermina

46. Una mujer de 56 años de edad con artritis reumatoide intensa regresa a consulta con su reumatólogo. Ha sido enviada al gastroenterólogo, quien encontró múltiples úlceras gástricas en la esofagogastroduodenoscopia. Ella rechaza dejar el uso de AINE y teme a la toxicidad cardiovascular potencial de un inhibidor de COX-2. En este punto ¿cuál fármaco sería razonable que prescribiera el reumatólogo?

- (A) Omeprazol

- (B) Lansoprazol
- (C) Nizatidina
- (D) Metronidazol
- (E) Misoprostol

47. Un hombre de 29 años de edad que recientemente emigró a Estados Unidos acude al médico por una sensación de ardor en el epigastrio. Se le envía a un gastroenterólogo, quien hace esofagogastroduodenoscopia con biopsia que muestra úlceras con la presencia de *Helicobacter pylori*. El uso de ¿cuál de los siguientes esquemas proveería el tratamiento más eficaz y breve?

- (A) Subsalicilato de bismuto, claritromicina, amoxicilina y omeprazol
- (B) Subsalicilato de bismuto, metronidazol, tetraciclina y ranitidina
- (C) Claritromicina, metronidazol y omeprazol
- (D) Claritromicina, amoxicilina y omeprazol
- (E) Subsalicilato de bismuto, metronidazol y amoxicilina

48. Un hombre de 83 años de edad con múltiples problemas médicos presenta estreñimiento cada vez peor durante su hospitalización por celulitis de las extremidades pélvicas. El internista decide iniciar un laxante. ¿Cuál de las siguientes es una opción apropiada y por qué?

- (A) *Psyllium plantago*, porque es un laxante de aumento de volumen, bueno para el estreñimiento crónico
- (B) Un agente osmótico, como senna, que se administra por vía rectal
- (C) Un reblandecedor de heces, como la lactulosa, de administración rectal
- (D) Un reblandecedor de heces, como la metilcelulosa, que inhibe la resorción de agua
- (E) Un agente osmótico que contenga sal, como el docusato, útil para prevenir el estreñimiento

49. Un hombre de 35 años de edad que abusa de fármacos intravenosos, inmerso en un programa de mantenimiento con metadona, ingresa al hospital para estudio por sospecha de tuberculosis pulmonar. Ya internado, presenta diarrea y cólicos. Después de los resultados negativos de los estudios en heces, usted decide iniciar un antidiarreico. ¿Cuál de los siguientes es una buena opción para este paciente?

- (A) Caolín
- (B) Codeína
- (C) Difenoxilato
- (D) Loperamida
- (E) Propantelina

50. ¿Cuál de los siguientes sería un tratamiento apropiado a iniciar en una paciente con enfermedad de Crohn?

- (A) Glucocorticoides
- (B) Sulfasalazina
- (C) Subsalicilato de bismuto
- (D) Octreótido
- (E) Loperamida

51. La paciente de la pregunta previa acude a consulta de seguimiento y aún se queja de diarrea sanguinolenta, fiebre y disminución de peso. El gastroenterólogo inició un intento terapéutico con corticoesteroides y ella aún refiere tener los síntomas. De los siguientes agentes, ¿cuál es probable que consideraría utilizar el gastroenterólogo?

- (A) Solución de reemplazo de electrolitos
- (B) Tintura de opio
- (C) Mesalamina
- (D) Infliximab

(E) Difenoxilato

52. Los efectos adversos observados ante cifras sanguíneas elevadas de teofilina incluyen:

(A) Convulsiones

(B) Arritmias

(C) Nerviosismo

(D) Náusea y vómito

(E) Todos los anteriores

53. Un hombre de 62 años de edad con alcoholismo que empieza un tratamiento para diabetes mellitus no insulino dependiente acude al servicio de urgencias con manifestaciones de 1 hora de duración de náusea, vómito, cefalea, hipotensión y sudoración profusa. ¿Cuál es el agente causal más probable?

(A) Clomifeno

(B) Gliburida

(C) Clorpropamida

(D) Nandrolona

(E) Vasopresina

54. Un hombre de 81 años de edad con antecedente de arteriopatía coronaria y diagnóstico de hipotiroidismo acude al servicio de urgencias con un infarto de miocardio agudo (IMA). ¿Cuál es el agente causal más probable?

(A) Medroxiprogesterona

(B) Levotiroxina

(C) Tiocianato

(D) Flutamida

(E) Dietilestilbestrol (DES)

55. Una mujer de 32 años de edad en tratamiento por una exacerbación aguda de lupus eritematoso menciona que tiene dolor al comer. ¿Cuál es el agente causal más probable?

(A) Oxitocina

(B) Androlona

(C) Vasopresina

(D) Prednisona

(E) Clomifeno

56. Es probable que la adquisición de resistencia contra la vancomicina de los bacilos gramnegativos sea resultado de:

(A) Mutación espontánea

(B) Transformación

(C) Transducción

(D) Conjugación

(E) Transposición

57. Un paciente de 30 años de edad está en proceso de quimioterapia por enfermedad de Hodgkin y presenta fiebre que da lugar a que su oncólogo lo interne. Se encuentra con disminución importante de la cifra de leucocitos y se inicia tratamiento con varios antibióticos por neutropenia febril. Asumiendo que su esquema contenga imipenem ¿cuál de los siguientes fármacos también debería administrarse?

(A) Probenecid

(B) Ácido clavulánico

- (C) Sulbactamo
- (D) Cicloserina
- (E) Cilastatina

58. Un joven de 17 años de edad acude con dolor en cuadrante inferior derecho, reflejo de defensa y rebote. Una tomografía computarizada (TC) muestra apendicitis y es llevado al quirófano. ¿Cuál sería un buen antibiótico para administrar de manera profiláctica antes de la intervención quirúrgica?

- (A) Cefazolina
- (B) Cefoxitina
- (C) Ceftriaxona
- (D) Aztreonamo
- (E) Oxacilina

59. Una mujer de 23 años de edad con 23 semanas de gestación presenta infección vesical por *Pseudomonas sp.* y tiene alergia demostrada a la penicilina. ¿Cuál es la mejor opción terapéutica, dados los antecedentes y el estado actual de la paciente?

- (A) Cefoxitina
- (B) Aztreonamo
- (C) Imipenem
- (D) Piperacilina
- (E) Ciprofloxacino

60. Una persona de 37 años de edad con alcoholismo se recupera en el hospital de una neumonía por *Haemophilus influenzae*. Su tratamiento incluyó antibióticos intravenosos. La enfermera le llama para valorar al paciente que regresa de una visita a su “mejor amigo”. La enfermera le dice que huele a alcohol y está sonrojado, caliente e incómodo. Usted sospecha una reacción de tipo disulfiram. ¿Con qué antibiótico es probable que se le trate?

- (A) Vancomicina
- (B) Bacitracina
- (C) Cloranfenicol
- (D) Isoniacida
- (E) Cefamandol

61. ¿Cuál de los siguientes procesos puede ocurrir en un paciente adulto tratado con cloranfenicol?

- (A) Síndrome del bebé gris
- (B) Supresión de médula ósea
- (C) Reacción de tipo disulfiram
- (D) Nefrotoxicidad
- (E) Ototoxicidad

62. Un hombre de 32 años de edad refiere tos persistente seca durante varios días, con fiebre leve y fatiga. El médico familiar sospecha el diagnóstico de “neumonía errante” con bases clínicas, presumiblemente por *Mycoplasma pneumoniae*. ¿Cuál de los siguientes grupos de antibióticos debería ser eficaz?

- (A) Penicilinas
- (B) Cefalosporinas
- (C) Vancomicina
- (D) Cloranfenicol
- (E) Macrólidos

63. ¿Cuál de los siguientes es un efecto secundario de la clindamicina?

- (A) Mareo
- (B) Equimosis
- (C) Dificultad auditiva
- (D) Diarrea
- (E) Dolor tendinoso

64. Un afroamericano de 18 años de edad, recluta de la armada con antecedente de deficiencia de G-6-PDH se va a instalar en Somalia. Durante su viaje presenta una fiebre cíclica, malestar general y debilidad. Un frotis sanguíneo en capa delgada muestra microorganismos del paludismo dentro de los eritrocitos. ¿Qué antipalúdico es probable que exacerbe la hemólisis, dada su deficiencia enzimática?

- (A) Cloroquina
- (B) Pirimetamina
- (C) Doxiciclina
- (D) Primaquina
- (E) Sulfasalazina

65. Una mujer de 54 años de edad con diabetes se atendió en el servicio de urgencias hace 3 semanas por manifestaciones de edema, aumento de temperatura y dolor en un pie. Se le diagnosticó celulitis y se envió a casa con un ciclo de una cefalosporina oral de primera generación para 10 días. Regresa con diarrea intensa y se sospecha infección por *Clostridium difficile*. ¿Cuál es el tratamiento inicial del trastorno?

- (A) Clindamicina
- (B) Metronidazol
- (C) Ciprofloxacino
- (D) Neomicina
- (E) Sulfadiazina argéntica

66. Una mujer de 37 años de edad a quien recién se le realizó exéresis de un sarcoma de tejidos blandos del retroperitoneo. Se le va a someter a radiación y quimioterapia con ciclofosfamida como parte de su esquema integral. ¿Qué agente debería darse junto con este fármaco?

- (A) MESNA
- (B) Alopurinol
- (C) Leucovorina
- (D) Cilastatina
- (E) MOPP

67. Una mujer de 54 años de edad se somete a un esquema experimental de altas dosis con adriamicina y ciclofosfamida por cáncer mamario. Puesto que este tratamiento es, en particular, mielosupresor, el oncólogo está preocupado de que su cifra de leucocitos descienda hasta niveles peligrosamente bajos y la haga susceptible a infecciones oportunistas. Además de la quimioterapia, ¿qué es probable que el oncólogo administre para prevenir la neutropenia?

- (A) Epoetina α
- (B) Filgrastim
- (C) Interferón α -2b
- (D) Oprelvekin
- (E) Amifostina

68. El trastuzumab actúa:

- (A) Inhibiendo a la oncoproteína *Bcr-Abl*

- (B) Bloqueando la transcripción del gen mediado por estrógenos
(C) Previendo la fosforilación de un receptor de cinasa de tirosina
(D) Haciendo blanco en células para su destrucción por citotoxicidad mediada por anticuerpos (ADCC)
(E) Disminuyendo las cifras circulantes del factor de necrosis tumoral (TNF)
69. ¿Cuál de los siguientes podría considerarse para el tratamiento de la anemia mielocítica aguda (variante M3)?
(A) Cisplatino
(B) Lomustina
(C) Tretinoína
(D) Fluorouracilo
(E) Estreptozocina
70. Los estudios cromosómicos en un hombre de 56 años de edad indican la presencia de una translocación (9:22), el cromosoma Filadelfia, que confirma el diagnóstico de leucemia mielocítica crónica (LMC). ¿Cuál de los siguientes fármacos podría usarse para su tratamiento?
(A) Anastrozol
(B) Rituximab
(C) Imatiniba
(D) Gefitiniba
(E) Amifostina
71. ¿Cuál agente tiene más probabilidad de utilizarse para tratar la leucemia de células pilosas?
(A) Interferón α -2b
(B) Interleucina-2
(C) Ácido retinoico todo *trans*
(D) Rituximab
(E) Daunorrubicina
72. Una mujer de 63 años de edad presenta cáncer de colon metastásico. El patólogo confirma que el espécimen de biopsia obtenido en una colonoscopia reciente muestra que el tumor expresa excesivamente el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El oncólogo decide agregar un anticuerpo monoclonal contra EGFR a su tratamiento. ¿Cuál de los siguientes debería añadirse?
(A) Rituximab
(B) Erlotiniba
(C) Gefitiniba
(D) Cetuximab
(E) Traztuzamab
73. ¿Cuál de los siguientes debería considerarse para tratar una sobredosis de paracetamol en una adolescente de 17 años?
(A) Trientina
(B) Sorbitol
(C) N-acetilcisteína
(D) Ipecacuana
(E) Diazepam
74. La intoxicación por organofosfatos se trata con:
(A) Pralidoxima

- (B) Paratión
- (C) Nitrato de amilo
- (D) Betanecol
- (E) Nicotina

75. ¿Qué debería administrarse para corregir la coagulopatía por una sobredosis de warfarina en un hombre de 73 años?

- (A) Ácido aminocaproico
- (B) Vitamina K
- (C) Heparina
- (D) Vitamina D
- (E) Oprelveldin

76. Un hombre de 60 años de edad presenta dolor por gota crónica de más de 20 años de evolución. Hasta una fecha reciente se ha tratado de manera exitosa con alopurinol, pero hace poco presentó una serie de crisis debilitantes. ¿Cuál de los siguientes sería un abordaje razonable para tratar su gota?

- (A) Febuxostat
- (B) Pegloticasa
- (C) Indometacina
- (D) Furosemida
- (E) Celecoxib

77. El efecto antihipertensivo de ¿cuál de los siguientes fármacos? se debe en parte a una disminución de la degradación de bradisinina:

- (A) Enalapril
- (B) Losartán
- (C) Aliskiren
- (D) Fludrocortisona
- (E) Furosemida

78. Una mujer prediabética de 52 años de edad con EPOC, hipertensión y proteinuria de 2+ está siendo tratada con losartán. Refiere que ha presentado un exantema y prurito leve desde que lo inició. ¿Cuál de los siguientes fármacos inhibiría a RAAS y sería el más adecuado para esta paciente?

- (A) Captopril
- (B) Enalapril
- (C) Aliskiren
- (D) Epleronona
- (E) Espironolactona

79. Un paciente masculino con HTN está en tratamiento con una tiacida y un diurético ahorrador de potasio. Su presión arterial está bien controlada con esa combinación, pero se queja de depósito grasos hipersensibles en su región pectoral. ¿Cuál de los siguientes es con toda probabilidad causa de este efecto adverso?

- (A) Indapamida
- (B) Espironolactona
- (C) Amilorida
- (D) Clortalidona
- (E) Hidroclorotiacida

80. Puesto que el paciente en la pregunta previa se trató en forma exitosa en términos de su presión arterial,

usted decide mantener la misma estrategia farmacológica total. ¿Cuál de los fármacos siguientes le permitiría hacerlo?

- (A) Aliskiren
- (B) Epleronona
- (C) Amilorida
- (D) Enalapril
- (E) Metolazona

Respuestas

- 1. La respuesta es B.** Tanto la carbamacepina como los antibióticos macrólidos son conocidos inductores del sistema del citocromo P-450. Por lo tanto, es posible que las cifras terapéuticas originales del medicamento anticonvulsivo disminuyeran hasta hacerse no terapéuticas cuando aumentó su metabolismo por la adición del antibiótico. Algunos fármacos comunes que inhiben a P-450, incluyen cimetidina, cloranfenicol y disulfiram. La alteración de la excreción renal causa aumento, no disminución, de la concentración de fármacos. La inducción de la transferasa de glucuronilo corresponde a una posible interacción farmacológica, aunque menos probable en este caso. El sistema P-450 requiere del fosfato del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NADPH); por lo tanto, una deficiencia causaría disminución, no aumento de la actividad del sistema.
- 2. La respuesta es C.** Las alteraciones del pH urinario modifican la resorción renal de las sustancias. En este caso, la alcalinización atrapa a la mioglobina filtrada en la orina, de manera que no puede reabsorberse, lo que lleva a la disminución de su concentración en suero. Los otros mecanismos, como el aumento de la filtración glomerular y la promoción de la secreción tubular, son otras vías potenciales para modificar las cifras del fármaco/sus metabolitos en el plasma. La mioglobina no se desintegra en el hígado; por lo tanto, su metabolismo hepático o el de P-450 no alteraría sus cifras.
- 3. La respuesta es E.** Dosis de carga = (concentración plasmática deseada del fármaco) $\times$ (volumen de distribución). Una vez que se administra la dosis de carga, la fórmula para la dosis de mantenimiento = (concentración deseada del fármaco en plasma) $\times$ (depuración). La tasa de eliminación = (depuración) $\times$ (concentración plasmática del fármaco). La semivida de un fármaco = (cantidad del fármaco administrado)/(concentración plasmática inicial). Y por último, el volumen de distribución = (cantidad del fármaco administrada)/(concentración plasmática inicial).
- 4. La respuesta es D.** Por definición, los fármacos que no se unen al sitio activo, como los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos, son antagonistas no competitivos. Actúan causando cambios en el sitio activo de manera que no se pueda unir a su sustrato natural. Los agonistas son fármacos que despiertan la misma actividad que la sustancia endógena, en tanto los agonistas parciales sólo inducen algunas de las actividades del sustrato endógeno. Los inhibidores competitivos, como los de la transcriptasa inversa nucleósidos, pueden ser reversibles o irreversibles.
- 5. La respuesta es B.** La fenilefrina es un agonista selectivo de receptores adrenérgicos α_1 que causa vasoconstricción nasal, con el resultado de disminución de la secreción. La epinefrina es el más potente de los agonistas de los receptores adrenérgicos, seguida por la norepinefrina. El isoproterenol es el antagonista más débil. Sin embargo, los tres agentes previos también se unen a receptores adrenérgicos β y no están disponibles sin receta. La fentolamina es justo lo contrario, un antagonista adrenérgico α_1 .
- 6. La respuesta es E.** La pilocarpina es un agonista muscarínico de acción directa usado en el tratamiento del glaucoma agudo de ángulo estrecho, a menudo junto con un agonista muscarínico de acción indirecta como la fisostigmina. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida), los agonistas de receptores adrenérgicos β e incluso los agonistas de receptores adrenérgicos α_2 se pueden usar para el tratamiento del glaucoma.
- 7. La respuesta es C.** En la miastenia grave se desarrollan anticuerpos contra los receptores de acetilcolina nicotínicos, con producción de una alteración de la función neuromuscular que da como resultado fatiga muscular. Esta fatiga se puede tratar con inhibidores de la acetilcolinesterasa. El edrofonio es el agente de

acción más breve en esta clase y se usa para diagnosticar el trastorno, con corrección inmediata de tal debilidad con su utilización. La piridostigmina es un agente de acción más prolongada usado en el tratamiento de la enfermedad. El betanecol es un agonista colinérgico muscarínico de acción directa, en tanto la escopolamina y la metantelina son, ambas, antagonistas del receptor muscarínico.

- 8. La respuesta es A.** Se usa el dantroleno para el tratamiento de la hipertermia maligna y actúa por inhibición de la secreción de calcio del retículo sarcoplásmico. El baclofeno, un antiespasmódico usado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, inhibe la transmisión sináptica como agonista del receptor de GABA_B. Las benzodiacepinas actúan facilitando la actividad del GABA en el sistema nervioso central (SNC) y la médula espinal. La pralidoxima (2-PAM) reactiva a la acetilcolinesterasa. Los bloqueadores de la unión neuromuscular no despolarizantes, como el atracurio, inhiben de manera competitiva los efectos de la acetilcolina.
- 9. La respuesta es B.** La dopamina es útil en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que tiene tanto efectos inotrópicos positivos sobre el corazón como de conservación del riego sanguíneo renal. La epinefrina y el isoproterenol aumentan la contractilidad cardíaca, en tanto disminuyen la resistencia periférica. El albuterol es un agonista β_1 usado en el tratamiento del asma y la terbutalina es otro agonista β_2 usado para detener la contractilidad uterina en el caso de amenaza de parto prematuro con feto pretérmino.
- 10. La respuesta es D.** La clonidina activa a los receptores presinápticos adrenérgicos α_2 en el sistema nervioso central (SNC) para disminuir el tono simpático, bajando así la presión arterial. La activación de los receptores adrenérgicos α_1 aumenta la presión arterial, lo que es útil para el tratamiento de la hipotensión. Los agonistas del receptor adrenérgico β_1 se usan principalmente para aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Los agonistas adrenérgicos β_2 se usan para dilatar las vías respiratorias en el tratamiento del asma. Los antagonistas de receptores adrenérgicos β se usan en el tratamiento de la angina de pecho y la hipertensión.
- 11. La respuesta es B.** Un antagonista de receptores adrenérgicos α , como la fenoxibenzamina, está indicado para el tratamiento de feocromocitona en estado preoperatorio, así como cuando el tumor es inoperable. Los bloqueadores β , como el isoproterenol, se usan entonces por vía sistémica después de un bloqueo α eficaz para prevenir los efectos cardíacos del exceso de catecolaminas. La pseudoefedrina es un antagonista de receptores adrenérgicos α disponible sin receta para aliviar la secreción nasal. No hay lugar para los agonistas del receptor adrenérgico, como la dopamina, o para los relajantes musculares no despolarizantes, como el pancuronio.
- 12. La respuesta es E.** El esmolol es un antagonista β_1 de acción ultracorta relativamente específico para el corazón; sin embargo, su semivida breve debe permitir al anestesiólogo afinar su administración y revertir de manera fácil los efectos si hubiese algún problema con la respiración. El atenolol es un agente de acción mucho más prolongada, que tal vez no proveería tal control. La norepinefrina, en realidad, afectaría de manera adversa la angina del paciente ya que es estimulante cardíaco. El albuterol es un agonista β usado para el tratamiento del asma. La pseudoefedrina es un agonista α de venta libre usado en los preparados para el resfrío.
- 13. La respuesta es E.** El manitol es un diurético osmótico de uso frecuente en el tratamiento del edema cerebral causado por diversos procesos. Este agente actúa modificando la difusión del agua con respecto al sodio por “unión del agua”, con una disminución resultante de la resorción de sodio. La furosemida y la hidroclorotiacida actúan por modificación directa de la reabsorción del sodio en diversas partes de la nefrona (opciones A y B). La espironolactona (opción C) antagoniza al receptor de mineralocorticoides. La acetazolamida inhibe a la anhidrasa carbónica (opción D).
- 14. La respuesta es D.** Se puede intentar el uso de vasopresina en casos de enuresis nocturna recalcitrante. El manitol es el usado con mayor frecuencia en el tratamiento del edema cerebral (opción A). La indometacina se puede usar en forma ocasional como agente antidiurético en pacientes con diabetes (opción B). La

furosemda se usa en la insuficiencia cardiaca congestiva (opción C). El probenecid se utiliza en el tratamiento de la gota (opción E).

15. **La respuesta es C.** La vasopresina causa que los conductos específicos del agua, llamados acuaporinas II, se insertan en la membrana plasmática de la superficie luminal de los túbulos colectores medulares, lo que afecta directamente su permeabilidad (opción B). Bajo condiciones de deshidratación, como en este paciente, las cifras de ADH aumentan (opción A). La opción D representa el mecanismo de acción de los diuréticos osmóticos. La producción de prostaglandinas disminuye con el uso de agentes como la indometacina (opción E).
16. **La respuesta es B.** El conivaptán es un antagonista no peptídico de ADH, y como tal, útil en el tratamiento del SIADH, que se observa con más frecuencia en los pacientes con cáncer pulmonar. El clofibrato (opción A) aumenta la secreción central de ADH. El alopurinol, la acetazolamida y la furosemda no modifican las acciones de la ADH en un grado apreciable (opciones C, D y E).
17. **La respuesta es E.** El alopurinol es un inhibidor de la oxidasa de xantinas y se usa con más frecuencia en el tratamiento de la gota. No se utiliza para los ataques agudos, más bien para la prevención de las crisis recurrentes. La colchicina (opción A) se puede usar para una crisis aguda, así como para el tratamiento a largo plazo; sin embargo, conlleva una alta incidencia de efectos secundarios. La indometacina (opción B) es útil para el tratamiento sintomático de la gota. El probenecid (opción C) también se usa para la profilaxis de la gota; sin embargo, no es un inhibidor de la oxidasa de xantinas. Este agente aumenta la secreción de ácido úrico. El clofibrato (opción D) se usa en el tratamiento de la hipercolesterolemia.
18. **La respuesta es A.** El quinconismo, con zumbido de oídos y mareo, es frecuente después del uso de quinidina. El síndrome similar al lupus (B) se puede observar después de usar procainamida. Pueden presentarse convulsiones con el uso de lidocaína (C). Se presenta diarrea con el uso de la quinidina, no estreñimiento (D). La fibrosis pulmonar es una complicación a largo plazo del uso de amiodarona (E).
19. **La respuesta es A.** Los bloqueadores β prolongan la conducción AV, disminuyen la estimulación simpática (B). Estos agentes deprimen la automaticidad (C). Los bloqueadores β disminuyen la frecuencia cardiaca (D) y pueden causar vasoconstricción arteriolar (E).
20. **La respuesta es D.** La adenosina, un antiarrítmico de clase V, se usa para el tratamiento de las taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluyendo las el síndrome de Wolf-Parkinson-White. La digoxina (A) y la amiodarona (C) se pueden usar para el tratamiento de la fibrilación auricular. La lidocaína se usa en el tratamiento de muchas arritmias (B). la atropina se utiliza para tratar las bradiarritmias.
21. **La respuesta es B.** La rosuvastatina es un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA. El ácido nicotínico (A) inhibe el proceso de esterificación de los ácidos grasos, por lo que disminuye las cifras plasmáticas de triglicéridos. La ezetimiba (C) disminuye la absorción de colesterol. La colestiramina puede unirse los ácidos biliares y prevenir su circulación enterohepática (D). El gemfibrozil (E) disminuye la síntesis hepática de colesterol.
22. **La respuesta es B.** El zolpidem tiene acciones similares a las de las benzodiacepinas, si bien no posee relación estructural con ellas. Se usa como hipnótico y ansiolítico, con mínimo potencial de abuso. Los barbitúricos, como el secobarbital, rara vez se usan por su letalidad ante una sobredosis. El clorodiazepóxido es una benzodiacepina de acción prolongada, en tanto la mayor parte de los hipnóticos corresponde a benzodiacepinas de acción breve. El flumazenilo es un antagonista del receptor de benzodiacepinas que no revierte los efectos del zolpidem. La bupiriona no se usa como hipnótico y tiene poco efecto sedante.
23. **La respuesta es C.** La bupiriona es un agonista parcial del receptor de serotonina 5-HT_{1A} con eficacia comparable a la de las benzodiacepinas para el tratamiento de ansiedad, pero significativamente menos sedante. El alprazolam es una benzodiacepina de acción intermedia usada en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado (TAG), pero aún produce alguna sedación, que sería indeseable en estas

circunstancias. El triazolam es una benzodiacepina de acción breve y la trazodona un antidepresivo heterocíclico, ambos usados para inducir el sueño. El tiopental es un barbitúrico que a veces se usa para la inducción de anestesia.

- 24. La respuesta es E.** La carbidopa, a diferencia de la levodopa, no penetra al sistema nervioso central (SNC); inhibe el metabolismo de la levodopa en el sistema gastrointestinal, lo que permite disminuir sus dosis y efectos secundarios. La levodopa es precursor de la dopamina y puede ayudar a restablecer las concentraciones de esta última en la sustancia negra. Los inhibidores de la oxidasa de monoaminas deben usarse con precaución junto con levodopa, ya que esto puede llevar a una crisis hipertensiva. La bromocriptina es un agonista de dopamina usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los inhibidores de la catecol *O*-metiltransferasa de (COMT) son otra clase de agentes usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 25. La respuesta es A.** La levodopa se desintegra, en parte, por la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT); por lo que un inhibidor como la entacapona constituye un tratamiento adyuvante para pacientes en tratamiento con levodopa. Sin embargo, aumenta los efectos secundarios, incluidas la diarrea, la hipotensión postural, la náusea y las alucinaciones. La selegilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La ropinirola es un agonista de dopamina no proveniente del cornezuelo, usado en la enfermedad de Parkinson, que puede aminorar la necesidad de levodopa en etapas posteriores de la enfermedad. La amantadina tiene un efecto sobre la rigidez de la enfermedad, así como en la bradicinesia, aunque ninguno sobre el temblor. La benzotropina es un antagonista del colinorreceptor muscarínico usado como adyuvante en la enfermedad de Parkinson.
- 26. La respuesta es A.** La memantina es un inhibidor del receptor de NMDA bien tolerado y aunque de manera controvertida, se ha mostrado en algunos estudios que enlentece la velocidad de la declinación cognitiva en los pacientes con síndrome de Alzheimer. El donepezil y la tacrina son inhibidores de la acetilcolinesterasa que han mostrado, como la memantina, actividades controvertidas similares. La tolcapona es un inhibidor de la catecol *O*-metiltransferasa (COMT) rara vez usada en la enfermedad de Parkinson, debido a la posibilidad de que cause necrosis hepática. El pramipexol se usa como agonista del receptor de dopamina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 27. La respuesta es D.** El disulfiram es un inhibidor de la deshidrogenasa de aldehídos que bloquea la desintegración del acetaldehído a acetato durante el metabolismo del alcohol. La acumulación de acetaldehído causa rubor, taquicardia, hipertensión y náusea, para dar origen a una respuesta condicionada para evitar la ingestión de alcohol, incluyendo la encontrada en medicamentos de venta libre y en algunos alimentos. El lorazepam es útil para la prevención de convulsiones como resultado de abstinencia del alcohol, en tanto la carbamacepina se usa en caso de que se presenten. El flumazenil se utiliza para la sobredosis de benzodiacepinas y la naloxona para la de opioides.
- 28. La respuesta es D.** La atomoxetina es un fármaco no estimulante usado en el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), que actúa por inhibición de la recaptura de norepinefrina. Los agentes estimulantes usados para el tratamiento de ADHD incluyen metilfenidato y dextroanfetamina, y actúan por inhibición de la recaptura de dopamina. La cafeína es un estimulante en muchas bebidas, que puede tener alguna participación en el tratamiento de algunas cefaleas. El modafinil es un agente más reciente utilizado para tratar la narcolepsia.
- 29. La respuesta es B.** El haloperidol es un agente antipsicótico usado en los ataques de psicosis aguda y para tratar la esquizofrenia. Es un antagonista del receptor de dopamina y actúa predominantemente en el receptor D₂. El baclofeno es un antagonista del receptor de GABA_B que se usa para tratar las lesiones de la médula espinal. El hidrato de cloral es un agente hipnótico que actúa de manera similar al etanol. El fenobarbital es un barbitúrico usado para el tratamiento de las convulsiones y como anestésico. La imipramina es un antidepresivo tricíclico y no se usa en la esquizofrenia.
- 30. La respuesta es E.** Las distonías agudas son una complicación de los antipsicóticos, que actúan

principalmente a través de los receptores D₂ de dopamina y, por lo tanto, tienen una alta incidencia de efectos extrapiramidales. El haloperidol y los agentes, como la flufenazina, son con mayor probabilidad la causa. Tales reacciones se tratan mejor con un agente anticolinérgico como la benzotropina. Otra complicación del haloperidol es el síndrome neuroléptico maligno, que se trata con un receptor del agonista de dopamina y dantroleno. La hiperprolactinemia con galactorrea es frecuente con los agentes que bloquean las acciones de la dopamina, ya que ésta normalmente impide la secreción de prolactina.

- 31. La respuesta es C.** Ocurre agranulocitosis con más frecuencia con clozapina que con otros agentes, lo que requiere pruebas sanguíneas sistemáticas. Es el único agente que mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia. La ictericia colestática y la fotosensibilidad son frecuentes con la clorpromacina. La galactorrea es un efecto secundario de los agentes antiguos de alta potencia que bloquean la dopamina. La prolongación de QT es una complicación de agentes como la tioridazina y la ziprasidona.
- 32. La respuesta es B.** Las afinidades únicas de diversos antipsicóticos dan como resultado sus actividades y efectos secundarios exclusivos. La risperidona es un antipsicótico atípico que funciona bloqueando el receptor de serotonina 5-HT_{2A}. Los antipsicóticos más antiguos de alta potencia inhiben a los receptores de dopamina. Los agentes, como la clozapina, inhiben a los receptores de histamina. La atropina es antagonista de los receptores colinérgicos.
- 33. La respuesta es E.** La etosuximida es el fármaco ideal para las convulsiones de ausencia en los niños. El ácido valproico produce más efectos secundarios y, por lo tanto, es un fármaco de segunda línea. La prednisona se utiliza en las convulsiones infantiles. La fenitoína y la carbamacepina se pueden usar en las convulsiones parciales o en la tonicoclónicas. El lorazepam suele usarse para el tratamiento de las crisis epilépticas.
- 34. La respuesta es B.** La hiperplasia gingival es un efecto secundario único de la fenitoína, que se puede evitar parcialmente por una higiene bucal meticulosa. Varios anticonvulsivos pueden causar hepatotoxicidad, incluido el ácido valproico. La anemia aplásica es una complicación rara, pero potencial de la carbamacepina y etosuximida. El ácido valproico también se asocia con trombocitopenia. La etosuximida se ha relacionado con una forma grave de eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson.
- 35. La respuesta es A.** La tiagabina es un anticonvulsivo usado junto con fármacos como la fenitoína. Su mecanismo tiene relación con la capacidad de inhibir el transporte de GABA al interior de la célula, aminorando así su captación. La gabapentina actúa por estimulación de la secreción de GABA por las neuronas. Las benzodiacepinas actúan aumentando la apertura de los conductos de cloro estimulados por GABA, en tanto los barbitúricos prolongan la apertura de los conductos de cloro inducida por GABA. La etosuximida actúa por bloqueo de los conductos de calcio de tipo T.
- 36. La respuesta es E.** Muchos fármacos anticonvulsivos encuentran aplicaciones en otras enfermedades. La pregabalina tiene aprobación para el tratamiento de la nefropatía del paciente con diabetes, una consecuencia desafortunada del cuadro clínico. La fenitoína se usa también para tratamiento de las arritmias. La carbamacepina se utiliza para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. En ocasiones se usa como agente de tercera línea para tratar la nefropatía diabética. La acetazolamida, a veces se usada como tratamiento de control de las convulsiones de ausencia, se utiliza en el tratamiento del glaucoma. El ácido valproico se puede usar para la profilaxis en la migraña.
- 37. La respuesta es B.** La toxicidad de los salicilatos inicialmente aumenta la respuesta bulbar al dióxido de carbono, con hiperventilación resultante y alcalosis respiratoria. El aumento en la formación de ácido láctico y cuerpos cetónicos da lugar a una acidosis metabólica. Todas las otras opciones son incorrectas en este contexto particular. El tratamiento incluye la corrección de los trastornos acidobásicos, la restitución de electrolitos y líquidos, el enfriamiento, la alcalinización de orina y la diuresis forzada.
- 38. La respuesta es C.** A partir de la lista presentada, se sabe que sólo el metotrexato es un agente anti-neoplásico. Este medicamento se ha utilizado con éxito en la artritis reumatoide y otros trastornos

reumatológicos. El valdecoxib (A) es un inhibidor de la COX-2 que recientemente se retiró del mercado. El ketorolaco (B) es un potente analgésico usado para múltiples trastornos autoinmunitarios. El entocort (D) es un glucocorticoide que se puede usar en algunas artritis. La auranofina (E) es un compuesto de oro que rara vez se usa.

- 39. La respuesta es A.** El infliximab es un anticuerpo recombinante contra TNF- α ; se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y algunos trastornos autoinmunitarios. La opción B representa a Humira, un agente que también se usa para la artritis reumatoide. La opción C corresponde a etanercept, un agente de administración subcutánea aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. La opción D corresponde a anakinra, un bloqueador de IL-1 también usado para la artritis reumatoide. La opción E es de alefacept, un agente usado para tratar la psoriasis.
- 40. La respuesta es D.** La colchicina se usa a menudo para tratar una crisis aguda de gota. El probenecid (A) y la sulfinpirazona (B) disminuyen las cifras de urato por prevención de la resorción de ácido úrico. Estos agentes se usan para la gota crónica. El alopurinol (C) es un inhibidor de la oxidasa de xantinas; también se usa para el tratamiento de la gota crónica. El celecoxib es un inhibidor de la COX-2.
- 41. La respuesta es C.** El tacrolimus disminuye la actividad de la calcineurina, lo que lleva a un decremento en NF-AT nuclear y la transcripción de linfocinas específicas de la célula T y su activación temprana. La opción A se refiere al mecanismo de acción de la ciclosporina. La opción B se refiere a los glucocorticoides. La opción D representa el mecanismo de acción del sirolimus. La opción E se refiere a la azatioprina.
- 42. La respuesta es D.** La ciclofosfamida se ha usado con éxito para el tratamiento de la nefritis lúpica; sin embargo, conlleva morbilidad significativa relacionada con su uso. La azatioprina actúa por supresión de la actividad de células T (A). La ciclosporina inhibe la activación de las células T auxiliares (B). El tacrolimus inhibe la transcripción de linfocinas (C) específicas de la célula T. El baciliximab es un anticuerpo monoclonal contra CD-25 usado para disminuir la incidencia y gravedad del rechazo de trasplante renal.
- 43. La respuesta es E.** Como el nombre sugiere, el tPA activa al plasminógeno unido a plasmina, actuando, por lo tanto, como trombolítico. La opción A se refiere al clopidogrel y la ticlopidina. La opción B se refiere a la heparina y sus análogos. La opción C se refiere al dextrano. Por último, la opción D se refiere al abciximab.
- 44. La respuesta es B.** La deferoxamina es un agente quelante del hierro y, como tal, se puede administrar en casos de sobredosis de complementos de hierro. La protamina (A) es un antídoto de la heparina. La vitamina K (C) y el plasma fresco congelado (D) se administran para la reversión de los efectos de la cumarina. El carbón vegetal es un agente que a veces se utiliza para el lavado gástrico.
- 45. La respuesta es C.** El diazepam y el lorazepam son muy eficaces para tratar el vértigo asociada con la enfermedad de Ménière. Los diuréticos de asa, como la furosemida, pueden precipitar vértigo en forma secundaria al consumo de volumen y la hipotensión postural resultante. El ondansetrón es un poderoso antiemético. El emetrol es un antiemético de venta libre (OTC) para lactantes. La fentermina es un derivado de anfetamina que se ha usado para la disminución de peso.
- 46. La respuesta es E.** El misoprostol tiene aprobación de uso en pacientes que toman AINE, tanto para disminuir la producción de ácido como para aumentar la de bicarbonato y moco. Ambos, omeprazol y lansoprazol, son inhibidores de protones, que no deben aumentar el moco de protección y el bicarbonato. La nizatidina es un bloqueador H_2 que tampoco debe participar en el aumento de la producción de prostaglandinas de protección. El metronidazol es un antibiótico usado para tratar las infecciones por *Helicobacter pylori*.
- 47. La respuesta es A.** Se pueden usar subsalicilato de bismuto, claritromicina y amoxicilina, y omeprazol durante 7 días para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* relacionada con la enfermedad ulceropéptica (el metronidazol y las tetraciclinas son opciones adicionales de antibióticos). La opción E

(subsalicilato de bismuto,, metronidazol y amoxicilina) constituyó el tratamiento triple original. El uso de un inhibidor de la bomba de protones suele preferirse al de un bloqueador H_2 , como en la opción B. Los esquemas que contienen claritromicina se usan para casos de resistencia al metronidazol.

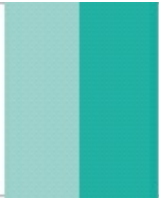
- 48. La respuesta es A.** *Psyllium plantago* y metilcelulosa son agentes de aumento de volumen buenos para el estreñimiento crónico. El agente osmótico lactulosa se administra por vía oral. Los reblandecedores de heces, como el docusato, son útiles para prevenir el estreñimiento. Los agentes osmóticos que contienen sal, como el sulfato de magnesio, son buenos para la evacuación aguda de los intestinos. El senna es un agente irritante que estimula la motilidad intestinal.
- 49. La respuesta es D.** La loperamida sería una buena opción en esta paciente ya que controla eficazmente la diarrea. Tanto codeína y difenoxilato son opioides con potencial de abuso, en especial en pacientes con dicho antecedente. El difenoxilato está disponible en combinación con atropina para disminuir el potencial de abuso. Los anticolinérgicos, como la propantelina, previenen los cólicos pero tienen poco efecto sobre la diarrea. La caolina es buena para la absorción de toxinas del intestino.
- 50. La respuesta es A.** Se usan glucocorticoides para el tratamiento de los casos moderados de enfermedad de Crohn. Los compuestos con ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), como la sulfasalazina, se utilizan en casos leves de colitis ulcerativa. El octreótido se utiliza para la diarrea secundaria a una mayor secreción de hormonas gastrointestinales. El subsalicilato de bismuto y la loperamida se pueden usar para tratar la diarrea no complicada.
- 51. La respuesta es D.** El infliximab es un anticuerpo monoclonal contra $TNF\alpha$ aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria, cuando la mesalamina o los esteroides fracasan. La solución oral de rehidratación se usa en casos de diarrea infantil. La tintura de opio y el difenoxilato son preparados opioides para tratar la diarrea no complicada.
- 52. La respuesta es E.** La teofilina se relaciona con todas las reacciones listadas, que suelen presentarse con cifras sanguíneas elevadas, aceptadas como mayores de 20 $\mu g/dl$, en general. Sin embargo, se pueden presentar reacciones farmacológicas adversas con cualquier concentración sanguínea.
- 53. La respuesta es C.** Se puede observar una reacción similar a la de disulfiram en los pacientes con diabetes no insulino dependiente tratados con clorpropamida, un hipoglucemiante oral, cuando usada en combinación con alcohol.
- 54. La respuesta es B.** Los pacientes ancianos con hipotiroidismo subclínico están en riesgo de arritmias, angina o infarto de miocardio (IM) si tienen enfermedad cardiovascular subyacente cuando inician el tratamiento con hormonas tiroideas, como la levotiroxina. Esos potenciales efectos adversos ocurren por una carga mayor de trabajo cardiovascular, así como efecto directo de la hormona tiroidea sobre el corazón.
- 55. La respuesta es D.** La prednisona, un esteroide de uso frecuente para tratar las exacerbaciones del lupus eritematoso, puede causar enfermedad ulceropéptica por la inhibición de las prostaglandinas que normalmente protegen la mucosa.
- 56. La respuesta es D.** La conjugación es el principal mecanismo de las enterobacterias para adquirir resistencia a los antibióticos e implica la transferencia a través de los factores correspondientes en plásmidos, mediante pili sexual. Los otros mecanismos de transporte de genes, incluyendo la mutación aleatoria, transformación, transducción y transposición, no son tan frecuentes entre estos microorganismos.
- 57. La respuesta es E.** La cilastatina debe administrarse junto con imipenem, un inhibidor de la dehidropeptidasa renal que normalmente lo degradaría. El probenecid aumenta las concentraciones de penicilina por bloqueo de su excreción por los riñones. Ambos, ácido clavulánico y sulbactamo, son inhibidores de la penicilinasas utilizados para aumentar el espectro contra especies productoras de penicilinasas. La cicloserina es un agente de segunda línea para tratar las infecciones por microorganismos gramnegativos y la tuberculosis.

- 58. La respuesta es A.** La cefazolina, una cefalosporina de primera generación, se usa a menudo para la profilaxis quirúrgica, por su actividad contra casi todos los microorganismos grampositivos y algunos gramnegativos. Los agentes de segunda (cefotaxima) y tercera (ceftriaxona) generaciones no se usan, porque tienen menos cobertura de grampositivos. El aztreonam carece de actividad contra los anaerobios y microorganismos grampositivos. La oxacilina es activa principalmente contra los estafilococos.
- 59. La respuesta es B.** El aztreonam es activo contra *Pseudomonas sp.*, parece seguro durante el embarazo y no muestra hipersensibilidad cruzada con las penicilinas. La piperacilina, la cefotaxima y el imipenem, presentan todos alguna superposición en los pacientes con alergia a la penicilina. Aunque el ciprofloxacino es bueno en pacientes sin embarazo, está absolutamente contraindicada durante la gestación.
- 60. La respuesta es E.** Se sabe que el cefamandol, una cefalosporina, precipita una reacción similar a la del disulfiram. La bacitracina no se usa por vía intravenosa, sólo por la tópica. El cloranfenicol se asoció con supresión de la médula ósea. La vancomicina se puede relacionar con el rubor durante la infusión. La isoniazida es un antibiótico contra la tuberculosis.
- 61. La respuesta es B.** La supresión de la médula ósea causa pancitopenia en los pacientes tratados, que en raros casos puede llevar a la anemia aplásica. El síndrome del bebé gris se relaciona con el uso de cloranfenicol en lactantes. Se pueden presentar lesiones similares a las del disulfiram con algunas cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la vancomicina pueden causar nefrotoxicidad y ototoxicidad.
- 62. La respuesta es E.** Los macrólidos como la azitromicina y la claritromicina son los agentes ideales para el tratamiento de las enfermedades por micoplasmas. Como éstos no tienen pared celular, los fármacos como las penicilinas, cefalosporinas o vancomicina resultan ineficaces. El cloranfenicol es relativamente tóxico y está reservado para infecciones seleccionadas.
- 63. La respuesta es D.** La diarrea debida a colitis pseudomembranosa por proliferación excesiva de *Clostridium difficile* es frecuente con el uso de muchos antibióticos de amplio espectro, en especial la clindamicina. Pueden ocurrir equimosis con algunas cefalosporinas. El mareo es frecuente con las tetraciclinas, como la minociclina. La ototoxicidad con vancomicina y aminoglucósidos puede causar pérdida de la audición. Es probable que el dolor tendinoso se deba a la toxicidad del cartílago asociada con las fluoroquinolonas.
- 64. La respuesta es D.** La primaquina se relaciona con hemólisis intravascular o metahemoglobinuria en los pacientes con deficiencia de G-6-PDH, ya que produce daño oxidativo a la hemoglobina. La cloroquina y la pirimetamina no causan hemólisis, aunque se usan a menudo junto con sulfas, que pueden producir hemólisis en tales pacientes. La cloroquina rara vez causa hemólisis y no se sabe que la doxiciclina produzca problemas ante la deficiencia de G-6-PDH.
- 65. La respuesta es B.** El metronidazol es el tratamiento preferido para la colitis por *Clostridium difficile*, que probablemente sea producto del uso de antibióticos de amplio espectro por el paciente para su infección inicial. La vancomicina se considera en el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile* para casos refractarios. El uso de clindamicina a menudo se asocia con colitis por *Clostridium difficile*. El ciprofloxacino se puede usar para el tratamiento de la diverticulitis, no así de la colitis. La neomicina se utiliza para limpiar el intestino, lo que no es la meta en este caso. La sulfadiazina argéntica se utiliza para tratar las infecciones cutáneas en los pacientes quemados.
- 66. La respuesta es A.** A menudo se administra MESNA con la ciclofosfamida y la ifosfamida para ayudar a la detoxificación de los productos metabólicos que pueden causar cistitis hemorrágica. El alopurinol se administra con agentes de quimioterapia como el busulfán para disminuir la precipitación renal de urato. La leucovorina se administra para rescatar a pacientes en el caso de toxicidad por metotrexato. La cilastatina es inhibidora de la desintegración del imipenem. El de MOPP es un esquema de fármacos múltiples (mecloretamina, vincristina), (procarbazona y prednisona) usados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

- 67. La respuesta es B.** El filgrastim es una forma recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) que se administra para prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia. El epoetin α suele usarse para prevenir la anemia mientras se efectúa la quimioterapia. El oprelvekin es un agente usado para ayudar a tratar la trombocitopenia inducida por la quimioterapia. El interferón α -2b se usa en el tratamiento de leucemias y linfomas específicos. La amifostina se administra a pacientes que reciben radiación de cabeza y cuello para conservar la función salival.
- 68. La respuesta es C.** El trastuzumab es un anticuerpo contra el dominio extracelular del receptor cinasa de tirosina HER2/neu. En algunos cánceres mamarios el HER2/neu se expresa en altas concentraciones, lo que lleva a la autofosforilación en ausencia de uniones ligando. El trastuzumab bloquea tales señales. La imatiniba se usa para tratar la leucemia mielógena crónica e inhibe a bcr-abl. El tamoxifeno actúa por inhibición de la transcripción de genes mediados por estrógenos. El rituximab hace diana en células CD20⁺ para ADCC en los linfomas de células B. La talidomida actúa en parte por inhibición de la producción de TNF.
- 69. La respuesta es C.** La tretinoína es un ácido retinoico todo *trans* y produce remisión por inducción de la diferenciación en la variante M3 de la leucemia mielógena aguda (LMA), caracterizada por expresión aberrante del gen α del receptor de ácido retinoico. El cisplatino a menudo se usa en el tratamiento de cánceres de pulmón, cabeza y cuello. La lomustina tiene buena penetración del sistema nervioso central (SNC) y se usa para tratar los tumores cerebrales. El 5-fluorouracilo también se usa para tratar tumores múltiples, incluyendo los de mama y colon. Por último, la estreptozocina se utiliza en el tratamiento de los insulinomas.
- 70. La respuesta es C.** La imatiniba es una pequeña molécula inhibidora de la cinasa oncogénica Bcr-Abl producida como resultado del cromosoma Filadelfia, usada para tratar la leucemia mielógena crónica. También inhibe el receptor c-Kit y se puede usar para tratar los tumores del estroma gastrointestinal (TEGI). El nastrozol se usa en el tratamiento del cáncer mamario. El rituximab es un anticuerpo usado para tratar los linfomas no hodgkinianos. La gefitiniba es una molécula pequeña del receptor de EGF inhibidor activo por vía oral, usada en el tratamiento de algunos cánceres pulmonares. La amifostina se usa como radioprotector, con o sin cisplatino.
- 71. La respuesta es A.** Se usa interferón α -2b para el tratamiento de la leucemia de células pilosas, la leucemia mieloide crónica, el sarcoma de Kaposi y los linfomas. La interleucina-2 se usa en el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales. El ácido retinoico todo *trans* se usa para inducir la remisión en la leucemia mielógena aguda M3 (LMA). Aunque a veces usado para tratar la leucemia de células pilosas, el rituximab se usa para tratar el linfoma no Hodgkin CD20⁺. La daunorrubicina es un compuesto de tipo antibiótico usado en el tratamiento de algunas leucemias y linfomas.
- 72. La respuesta es D.** El cetuximab inhibe al receptor de EGF por unión al dominio extracelular del receptor. Otros inhibidores de la señal de EGFR incluyen erlotiniba y gefitiniba, aunque ambas moléculas tienen actividad oral y penetran a la célula para perturbar las señales de EGFR desde su interior. El rituximab y el trastuzumab son ambos anticuerpos también, pero se usan en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin y el cáncer de mama, respectivamente.
- 73. La respuesta es C.** La *N*-acetilcisteína se usa en el caso de toxicidad del paracetamol. Provee grupos sulfhidrilo para la regeneración de las reservas de glutatión en el cuerpo. La trientina es un agente quelante del cobre que a veces se usa en la enfermedad de Wilson. El sorbitol se usa como catártico para ayudar a retirar toxinas del sistema digestivo. La ipecacuana se ha utilizado para inducir emesis en casos de ingestión de sustancias tóxicas. El diazepam se puede usar para prevenir las convulsiones cuando se ingiere estricnina.
- 74. La respuesta es A.** La pralidoxima reactiva a la acetilcolinesterasa para revertir los efectos de la exposición a los organofosforados, de los que el paratión es realmente un ejemplo. El nitrato de amilo se puede usar en casos de ingestión del inhibidor de la oxidasa de citocromos, cianuro. El beta-necol es un agonista de colinorreceptores muscarínicos de acción directa usado para tratar la retención urinaria y la sobredosis, y

puede dar lugar a síntomas similares a la intoxicación por organofosfatos. La nicotina se encuentra a veces en los insecticidas y puede causar vómito, debilidad, convulsiones y paro respiratorio.

- 75. La respuesta es B.** La warfarina es un inhibidor de la carboxilación de diversos factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con actividad oral. En el caso de dosis supratrapéuticas de warfarina, se puede revertir la anticoagulación administrando vitamina K. La heparina es un preparado intravenoso que también corresponde a un agente anticoagulante. El ácido aminocaproico inhibe la activación del plasminógeno y se utiliza para tratar la hemofilia. La vitamina D se usa en casos de su deficiencia o para el tratamiento de la osteoporosis. El oprelvekin es una forma recombinante de la interleucina-11 que estimula la producción de plaquetas y no afecta los factores de coagulación.
- 76. La respuesta es B.** La pegloticasa es una uricasa recombinante, enzima mutada y no funcional en los seres humanos. La uricasa desintegra el ácido úrico hasta la hidrosoluble alantoína. La pegloticasa tiene aprobación de uso para casos de gota refractaria. Es altamente eficaz, pero debe administrarse en solución y es costosa.
- 77. La respuesta es A.** La IECA disminuye la formación del metabolito activo, AgII, pero también la desintegración proteolítica del potente vasodilatador. Esto contribuye de manera significativa a la acción antihipertensiva de los IECA. Los fármacos restantes no alteran el metabolismo de la bradicinina.
- 78. La respuesta es C.** Se ha demostrado que la inhibición de RAAS hace más lento el avance del daño renal en la diabetes de tipo 2. Puesto que el paciente presenta EPOC, los IECA estarían contraindicados por el potencial de empeorar la tos. Se ha mostrado sensibilidad a BRA, por lo que es probable que tenga hipersensibilidad a otros BRA. El aliskerino es una pequeña molécula inhibidora de la renina.
- 79. La respuesta es B.** La espironolactona bloquea a los receptores de andrógenos y glucocorticoides, así como los de mineralocorticoides, lo que puede causar proliferación e hipersensibilidad del tejido mamario.
- 80. La respuesta es B.** La epleronona es un antagonista del receptor de mineralocorticoides más específico que la espironolactona y no se asocia con ginecomastia. La amilorida es otro diurético ahorrador de potasio pero actúa bloqueando los conductos de ENa renales.



Índice alfabético de materias

Nota: los números de página en *cursivas* denotan figuras; aquellos seguidos por “t” indican tablas; P se refiere a preguntas; E se refiere a explicaciones.

A

- Abacavir (ABC), 289
- Abatacept, 167t, 168
- Abciximab, 188, 192P, 348E
- Abstinencia, síndrome por, 117, 137
- Abuso de fármacos
 - definición, 136
 - repaso, 136
- Abuso, fármacos de (*ver* Fármacos de abuso)
- Acamprosato, 140
- Acarbosa, 249t, 251, 261P, 262E
- Acatisia, 108
- Acción de opiáceos, 221P
- Acción farmacológica, principios, 1-26
 - curva de dosis–respuesta cuántica, 6-7
 - relaciones de dosis–respuesta, 1-6
- Acciones cardiovasculares, anestésicos inhalatorios en, 131
- Acebutolol, 48t, 50, 83, 88t, 89
- Acetato de cortisona, 242
- Acetato de medroxiprogesterona, 236
- Acetazolamida, 65, 69P, 70P, 71E, 72E, 335P, 336P, 337P, 343E, 344E, 345E, 347E
- Acetilcisteína, 167, 220, 302, 330, 342P, 351E
- Acetilcolina, 26-27, 29, 33-34, 53P, 56P, 56E
- Acetilcolinesterasa (AChE), 27-29, 34, 57E, 125, 333E
- Acetilsalicílico, ácido (*ver* Ácido acetilsalicílico)
- Acetiltransferasa de colina, 57E
- Acetohexamida, 250
- Aciclovir, 287, 298E
- Ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), 326
- Ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, 29
- Ácido acetilsalicílico, 160-163, 166, 177E, 187, 223E
- Ácido aminocaproico, 187, 342P, 351E
- Ácido aminosalicílico, 205, 279, 295P, 298E, 348E
- Ácido araquidónico, 158
- Ácido clavulánico, 254t, 255, 264, 266, 330P, 339E
- Ácido eicosatetraenoico, 160
- Ácido etacrínico, 64, 70P, 71E, 88t, 115

Ácido etilendiamintetraacético (EDTA), 328
Ácido fólico (vitamina B₉), 182
Ácido gástrico, 9
Ácido mefenámico, 165
Ácido nalidíxico, 276
Ácido nicotínico, 93, 100E, 345E
Ácido retinoico y sus derivados, 256-258
Ácido retinoico-todo-*trans*, 351E
Ácido tranexámico, 187
Ácido valproico, 115, 126, 127, 337P, 347E
Ácido γ -aminobutírico (GABA), 39, 101
Ácido γ -hidroxibutírico (GHB), 140, 150E
Ácidos débiles, 8
Ácidos enólicos, 160t
Ácidos fuertes, 8
Ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE), 158
Ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE), 158
Acidosis metabólica, 65
Acinesia, 122
Acinesia de “encendido-apagado”, 123
Acitretina, 257
Acrivastina, 152t
Acrodinia, 328
Acroleína, 302, 324
Actinomicina D (*ver* Dactinomicina)
Activador de plasminógeno tisular (tPA), 189
Activador del plasminógeno (tPA), 195E
Actividad de renina-angiotensina
 agentes que afectan, 89-90
 características principales, 74
 fármacos que inhiben, 73-74
Actividad enzimática, alteración, 3
Acúfenos, pérdida auditiva, vértigo (*ver* Salicilismo)
Adalimumab, 167t, 168, 206
Adapaleno, 257
Adefovir, 292
Administración inhalatoria, 9
Administración intramuscular (IM) de fármacos, 9
Administración intravenosa (IV) de fármacos, 9, 22P
Administración oral, 8-9
Administración parenteral, 9
Administración rectal de fármacos, 9
Administración sublingual de fármacos, 9
Administración tópica, 9
Administración transdérmica, 197
Adrenérgicos, agonistas
 efectos adversos, 214

- para el asma, 213
- Adrenocorticoesteroides, 311
- Aeróbicos (*ver* Cocos grampositivos)
- Aerobios gramnegativos, 265
- Agente antineoplásico, 347E
- Agente bactericida, 263
- Agente bacteriostático, 263
- Agentes adyuvantes, 313
- Agentes alquilantes, 300-304
- Agentes antianginosos, 85-87
 - agentes bloqueadores de los canales del calcio (BCC), 86
 - antagonistas de receptores adrenérgicos β , 86
 - dinitrato de isosorbida, 85
 - meta terapéutica, 85
 - nitratos, 85-86
 - nitrito de amilo, 85
 - nitritos, 85-86
 - nitroglicerina, 85
 - tipos de angina, 85
- Agentes antidiarreicos, 121, 204-205
- Agentes antiinflamatorios, 151-178
- Agentes antimicobacterianos, 277-280
 - en el tratamiento de *Mycobacterium leprae* (lepra), 279-280
 - fármacos de segunda línea para el tratamiento de TB, 279
- Agentes antimicóticos, 280-282
- Agentes antipsicóticos atípicos, 106
- Agentes bloqueadores de los canales del calcio (BCC), 86
- Agentes contra el cáncer
 - especificidad respecto del ciclo celular, 301
 - efecto terapéutico, 299 (*ver también* Quimioterapia del cáncer)
- Agentes contra el VIH, inhibidores de la fusión, 291
- Agentes contra la influenza, 288
- Agentes contra la hepatitis, 291-292
- Agentes fibrinolíticos, acción farmacológica, 184
- Agentes hemostáticos, 150E, 186-187, 191t
- Agentes hipoglucemiantes orales, 250-252
- Agentes inmunosupresores, 170-173
- Agentes inotrópicos, 78-79
- Agentes no despolarizantes, 40-41
- Agentes osmóticos, 66, 204
- Agentes parasimpaticomiméticos de acción indirecta en el, 35
 - de ángulo abierto, 35
- Agentes parasimpaticomiméticos de acción indirecta, 34-37
- Agentes procinéticos, 203
- Agentes quelantes de metales, 328-329
- Agentes selectivos COX-2, 165
- Agentes simpaticomiméticos de acción central, 90
- Agentes uricosúricos, 68

Agonistas

- adrenérgicos, 206-207
 - de acción directa, 31-33, 51t
 - definición, 4
 - histamina, 151
 - hormona de crecimiento, 220
 - opioide, 119-120
 - receptor nicotínico, 40
 - receptores adrenales, 42, 212, 324P, 333E
 - serotonina, 154-155
- Agonistas de colinoceptores muscarínicos de acción directa, 32-34
- Agonistas de receptores adrenérgicos β_2 de acción corta, 213
- Agonistas del colinorreceptor muscarínico, 32-34, 55P
- agonistas del receptor adrenérgico β_2 de larga duración, 213, 213t
 - anticuerpos contra IgE, 218
 - cromonas, 218
 - glucocorticoides, 216
 - inhibidor de la proteinasa α_1 , 217-218
 - inhibidores de leucotrieno, 216-217
 - metilxantinas, 214-216
 - roflumilast, 218
- Agonistas del receptor α_1 , 43
- Agonistas del receptor α_2 , 44
- Agonistas del receptor adrenérgico β_2 de acción prolongada, 213
- Agonistas del receptor DA, 123-124
- Agonistas y antagonistas de hormonas esteroides, 311-313
- Agonistas-antagonistas/ agonistas parciales mixtos, 121
- Agranulocitosis, 346E
- Albendazol, 285
- Albuterol, 45, 47, 57E, 213, 214, 223E, 344E
- Alcaloides de alcaloides de vinca, 307, 318E
- Alcaloides del cornezuelo, (*ver* Cornezuelo)
- Alcaloides del cornezuelo aminas, 156
- Alcaloides peptídicos del cornezuelo, 156
- Alcalosis respiratoria compensada, 163
- Alcalosis, 64
- Alcanones, 160t
- Alcohol de madera (*ver* Metanol)
- Alfentanil, 120
- Aliskiren, 76, 90, 352E
- Alitretinoína, 257
- Almotriptán, 155, 155t
- Alopurinol, 68, 169, 170, 172, 177E, 313, 345E, 347E, 350E
- Alosetrón, 155, 155t, 206, 210E
- Alprazolam, 102t, 103, 136, 336P, 345E
- Alprostadil (PGE1), 160
- Alquilsulfonato, 303

Alteplase, 189, 189t, 194P, 196E
 Alucinógenos (psicomiméticos), 142-143
 Amantadina, 124, 288, 298E, 346E
 Ambrisentán, 92
 Amebiasis, 284
 Amifostina, 313, 319E, 350E, 351E
 Amikacina, 271, 279
 Amilorida, 65, 68t, 69P, 70P, 71P, 72E, 88t, 342P, 352E
 Aminobifosfonatos, 255
 Aminoglucósidos, 64, 185, 270, 271, 278t, 297E, 349E, 350E
 Aminoglutetimida, 245, 316P, 318E
 8-aminoquinolina (*ver* Primaquine)
 Aminotransferasa (ALT), 221P
 Amiodarona, 14, 80t, 82, 83, 97P, 98P, 100E, 186E, 336P, 345E
 Amitriptilina, 109, 110, 112
 Amlodipina, 90, 100E
 Amoxapina, 109, 114
 Amoxicilina, 266, 348E
 AMP cíclico (AMPc)-fosforilación mediada por, 100E
 Ampicilina, 265t, 266, 272, 278t
 Anaerobios, 265
 Anagrelide, 188
 Anakinra, 167t, 168
 Analgesia regional, 118
 Analgesia, 117
 Analgésicos y antipiréticos no opioides, 166-167
 Análogos de amilina, 252
 Análogos del ácido fribico, 93-94
 Anandamida, 143
 Anastrozol, 236, 312, 319E, 351E
 Andrógenos, 239
 Anemia aplástica, 279E, 347E
 Anémia hemolítica aplástica, 275
 Anemia sideroblástica hereditaria, 181
 Anemia, fármacos usados en, 179-183 (*ver también* Ácido fólico; Anemias por deficiencia eritrocítica; Anemia por deficiencia vitamínica [megaloblástica])
 anemias drepanocíticas, 183
 anemias por deficiencia de hierro, 179-180 (*ver también la entrada individual*)
 anemias sideroblásticas, 181
 Anemias drepanocíticas, 183
 Anemias megaloblásticas, 195E
 Anemias por deficiencia de eritrocitos, 181
 Anemias por deficiencia de hierro, 179-180
 Anemias sideroblásticas, 181
 Anestesia
 agentes preanestésicos, 132-133
 balanceada, 128-129
 general, 128

- preguntas en cuanto a, 146P, 149E
- Anestesia equilibrada, 120, 129, 131, 133
- Anestesia quirúrgica, 147P
- Anestésicos generales, 129-134 (*ver también* Anestésicos inhalatorios)
 - anestesia equilibrada, 129
 - anestesia general, 129
 - etapas y planes de la anestesia, 129
- Anestésicos inhalatorios, 129-134
 - anestésicos IV, 133-134
 - concentración alveolar mínima (CAM), 130
 - de uso frecuente, farmacología, 131
 - fármacos preanestésicos, 133
 - mecanismo de acción, 130
 - potencia, 130
 - propiedades, 130t
 - solubilidad, 130
- Anestésicos IV, 133-134
- Anestésicos locales, 134-136
- Anfetaminas, 28, 46, 47, 58E, 199, 140, 141
- Anfotericina B, 278t, 280, 282, 295P, 298E
- Angina, 51
 - por ejercicio (*ver* Angina clásica)
- Angina clásica (Angina de ejercicio), 85
- Angina de Prinzmetal, 86
- Angina vasoespástica (de Prinzmetal, o una variante), 85
- Anhidrosis, 38
- Aniónicos, inhibidores de la función tiroidea, 247
- Anistreplase, 190, 195E
- Anorexígenos, 198-199
- Ansiedad aguda, 103
- Antagonistas, 5
 - adrenocorticales, 244-245
 - curva gradual de dosis respuesta, 5
 - de andrógenos, 313
 - de dopamina, 192, 197, 344E
 - de hormona de crecimiento (GH), 229
 - de hormonas esteroides, 311-313
- Antagonistas adrenocorticales, 244-245
- Antagonistas competitivos, 5
- Antagonistas de andrógenos, 313
 - antagonistas de opioides, 121
 - definiciones, 116
 - dependencia física, 117
 - dependencia psicológica, 116
 - mecanismo de acción, 116
 - tolerancia, 116-117
- Antagonistas de receptores adrenérgicos no selectivos, 51
- Antagonistas del receptor adrenérgico, 48-52

Antagonistas del receptor de dopamina, 197, 344E
Antagonistas muscarínicos, 37-39, 216
Antagonistas no competitivos, 5
Antiácidos, 199-200 (*ver también* Producción de ácido gástrico, inhibidores)
 agentes prototipo, 199
 bicarbonato de sodio, 199
 características generales, 199
 carbonato de calcio, 199
 hidróxido de aluminio, 200
 hidróxido de magnesio, 200
 interacciones farmacológicas, 200
Antiácidos de venta libre, 209P
Antiandrógenos, 240
Antibacterianos, 264-277
 inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, 264-270 (*ver también la entrada individual*)
 inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas, 270-273 (*ver también la entrada individual*)
Antibióticos macrólidos, 343E
Anticoagulantes, 184-186 (*ver también* Heparina)
Anticolinérgicos, 348E
Anticonceptivos hormonales, 238-239
 anticonceptivos orales, 238
 anticonceptivos orales poscoito (de urgencia), 239
 combinados, 238
 dispositivos intrauterinos (DIU), 239
 implantes subcutáneos de progestágeno, 239
 inyecciones de progestágenos, 239
 preparados de sólo progestágeno, 238
Anticonceptivos orales, 238
Anticonceptivos orales poscoito (de urgencia), 239
Anticonceptivos, hormonales, 238-239
Anticonvulsivos, medicamentos, 21P
Anticuerpo muromonab-CD3, 173
Anticuerpos contra IgE, 218, 218
Anticuerpos contra la digoxina, 77
Anticuerpos monoclonales (ACM), 310
Antidepresivos heterocíclicos atípicos, 109, 114
Antidepresivos tricíclicos (ATC), 112-113, 149E
Antieméticos, 197-198
Antiestrógenos, 234, 312
Antihistamínicos, 151-154, 219
Antimetabolitos, 304-307
Antipalúdicos, 282
Antipiréticos, 166
Antiprogestágenos, 237
Antitrombina, 196E
Antitrombóticos, 187-189
 acción farmacológica, 184
 inhibidores de GPIIb/IIIa, 188

Antitusivos, 118, 121, 147P, 153, 219-220
 Antivíricos, fármacos, 287-292
 agentes antigripales, 288
 agentes contra la hepatitis, 291-292
 agentes contra VIH, inhibidores de la fusión, 291
 fármacos antirretrovirales, 288-290
 fármacos contra el virus del herpes, 287-288
 inhibidores de la proteasa de VIH-1, 290-291
 Aparato genitourinario
 efectos farmacológicos simpaticomiméticos sobre, 43
 fármacos que afectan, 223-232
 Aprepitant, 198, 208P, 210E, 211E
 Aprotinina, 177E
 Arabinósido de citosina, 288-289
 2-araquidonilglicerol, 143
 Argatroban, 186
 Arritmias, 51, 96P
 y convulsiones, 138, 349E
 Arritmias cardíacas, 109
 Artemisininas, 283
 Arteritis necrosante, 141
 Artritis gotosa aguda, 169
 Artritis reumatoide, 173, 338P
 Asbestos, 324
 Asma, 212, 213-218
 agentes no selectivos, 213
 agonistas adrenérgicos, 213
 agonistas del receptor adrenérgico β_2 de acción corta, 213, 213t
 Astrocitoma, 319E
 Ataque agudo de gota, 169, 338P
 Ataque de isquemia transitorio (AIT), 195E
 Atazanavir, 291
 Atenolol, 48t, 50, 50, 59E, 89
 Atomoxetina, 113, 149E, 346E
 Atorvastatina, 93
 Atovacuona, 283
 Atracurio, 40
 Atrapamiento iónico, 8
 Atropina, 35, 37-39, 80t, 83, 84, 99E, 216, 325, 333E, 347E
 Auranofina, 165, 347E
 Aurotioglucosa, 165
 Autacoides, 151-178
 Autofosforilación, 24E
 Azatioprina, 170, 172, 205
 Azitromicina, 273, 297E, 350E
 Aztreonamo, 268, 349E
 Azul de metileno, 333E

Azulfidina (*ver* Sulfasalazina)

B

Bacilos grampositivos (aerobios), 265

Bacitracina, 269, 297E, 349E

Baclofeno, 42, 58E, 343E

Balsalazida, 205

Barbitúricos, 126, 133, 139-140

- clasificación, 105t

- dependencia, 140

- fenobarbital, 105

- indicaciones, 105t

- tolerancia, 140

Barorreflejos, 87

Barrera hematoencefálica para la distribución de fármacos, 10

Barrera placentaria para la distribución de fármacos, 10

Bases débiles, 8

Basiliximab, 173, 177E

Benazepril, 89

Benceno, 322t, 324, 332P, 343E

Benzocaína, 134

Benzodiacepinas, 42, 101-104, 133, 140, 198, 344E, 347E

- efectos adversos, 104

- indicaciones, 102t

- mecanismo de acción, 101

- para convulsiones, 103

- para el insomnio, 103

- para la dependencia física, 103

- para la manía aguda, 103

- para procedimientos preanestésicos y médicos/quirúrgicos breves, 103

- para relajación muscular, 103

- para trastornos de ansiedad, 103

- propiedades farmacológicas, 101-103

- propiedades generales, 101

- tolerancia, abuso y dependencia, 104

Benzoilecgonina, 141

Benzonatato, 220

Benzotropina, 39, 54P, 58E, 108, 124, 336P, 337P, 346E

Betahistina, 152

Betanecol, 32, 33, 35, 53P, 57E, 343E, 351E

Betaxolol, 48t, 50, 51

Betazol, 152

Bevacizumab, 311, 316P, 319E

Bexaroteno, 257-258, 262E

Bicalutamida, 240, 312, 313

Bicarbonato de sodio, 199, 210E, 330

Bifenilos policlorados (PCB), 325

Bifosfonatos, 255-256

Biodisponibilidad del fármaco, 9
Biosíntesis de colesterol (estatinas), inhibidores de, 93
Biotransformación, 24E
Biotransformación (metabolismo) de los fármacos, 12-15
 clasificación, 13
 propiedades generales, 12
Biperideno, 39, 108, 124
Bisacodilo, 204
Bisoprolol, 50, 89
Bitionol, 286
Bitolterol, 47
Bivalirudina, 186
Bleomicina, 309, 318E, 319E
Bleomicina, etopósido, y platino (BEP), 319E
Bloqueadores β , 344E, 345E
Bloqueadores de los canales de calcio, 88t, 90
Bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA), 73, 75-76, 99E
Bloqueadores del colinorreceptor muscarínico, 109
Bloqueador despolarizante, 30
Bloqueo neuromuscular inverso, 35
Bloqueo no despolarizante, 39
Bortezomiba, 310
Bosentán, 92
Bradiarritmias, 79
 tratamiento, 84-85
Bradicardia, 42
Bromocriptina, 108, 157t, 177E, 227, 345E
Broncoconstricción, 51
Broncodilatación, 38
Broncoespasmo, 41, 83
Bronquitis crónica, 212, 216
Budesonida, 205
Bulimia, 111
Bumetanida, 64
Bupivacaína, 135
Buprenorfina, 118, 121
Bupropión, 111, 114, 142, 149E
Buspirona, 105, 154, 345E
Busulfán, 303
Butirilcolinesterasa plasmática, 135
Butirofenonas, 197
Butorfanol, 118, 121

C

Cabazitaxel, 308
Cabergolina, 157
Cafeína, 346E
Calcifediol, 254

Calcineurina, 172
Calciomiméticos, 256
Calcipotrieno, 254t, 255, 260P, 262E
Calcitonina, 253
Calcitriol, 262E
Cálculos biliares, fármacos usados para disolver, 203
Camptotecinas, 309
Cáncer pulmonar, 335P
Cannabinoides, 198
Cannabis (ver Marihuana)
Caolín, 209P, 248E, 348E
Capacidad de filtración glomerular, 192P
Capecitabina, 307
Captopril, 89, 99E
Carbacol, 34, 59E
Carbamacepina, 14, 115, 126, 127, 330, 337P, 343E, 346E, 347E
Carbapenemos, 269
Carbidopa, 122, 336P, 345E
Carbonación, 135
Carbonato de calcio, 199, 210E
Carbono, 326, 330, 331P, 333E, 338P, 348E
Carboplatino, 304, 319E
Carboxihemoglobina, 322, 323
Carboxilación γ , 196E
Cardiomiopatía, 138, 338P
Cardiopatía, 138
Carmustina, 303, 315P, 318E
Carteolol, 48t, 51, 88t, 89
Carvedilol, 50, 79, 89
Cáscara sagrada, 204
Caspofungina, 282
Catalasa, 322
Catárticos, 326
Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 29, 57E, 336P, 346E
Catecolaminas, 28, 28, 30, 58E
Catéter de Swan-Ganz, 97P
Cefaclor, 268
Cefadroxilo, 267
Cefalexina, 267
Cefalosporinas, 140, 264, 266, 267t, 268
Cefamandol, 349E
Cefazolina, 267, 297E, 349E
Cefdinir, 267t, 268
Cefepima, 267t, 268, 294P, 297E
Cefixima, 267t, 268
Cefoperazona, 267t, 268
Cefotaxima, 267
Cefotetán, 268

Cefoxitina, 268, 349E
 Cefprozil, 268
 Ceftizoxima, 267
 Ceftriaxona, 269E, 297E
 Cefuroxima, 267, 286, 297E
 Celecoxib, 177E, 196E, 347E
 Células mieloides, fármacos que actúan en, 183-184
 Certolizumab, 167t, 206
 Cese del tabaquismo, 111
 Céstodos (gusanos planos), agentes eficaces contra, 286
 Cetamina, 133-134, 147P, 150E
 Cetirizina, 152t, 175P, 177E
 Cetoprofeno, 164
 Cetorelix, 226t, 227
 Cetuximab, 311, 341P, 351E
 Cevimeline, 34, 54P, 58E
 Cianuro, 91, 99E, 321t, 326, 351E
 Ciclicina, 197
 Ciclofosfamida, 170, 172, 302, 316P, 318E, 341P, 348E, 350E
 preguntas respecto de, 304P, 305P, 307E, 328P, 337E
 usos, 170, 290-291
 Ciclopentolato, 38
 Cicloplegia, 33, 37-39, 55P, 56P, 59E, 84
 Cicloserina, 269, 279, 295P, 298E, 340P, 349E
 Ciclosporina, 170-173, 176P, 177E, 178E, 348E
 Cidofovir, 288
 Cilastatina, 349E, 350E
 Cilostazol, 188
 Cimetidina, 14, 153, 200, 201, 210E
 Cinacalcet, 256
 Cinconismo, 81, 345E
 Cinética de orden cero, 11, 24E, 139
 Cinética de primer orden, 18
 Cinéticos de dosis múltiples, 18-19
 Cinetosis, 153
 Cininas, 76, 219, 243
 Cipro (*ver* Ciprofloxacino)
 Ciprofloxacino (Cipro), 276, 297E, 319E, 350E
 Ciprofloxacino intravenoso, 295P
 Ciproheptadina, 155
 Cirrosis hepática, 65
 Cisatracurio, 40
 Cisplatino, 304, 318E, 319E, 350E
 Cisticercosis, 285-286
 Cistitis hemorrágica, 302, 318E
 Cistoscopia, 335P
 Citalopram, 109, 149E
 Citarabina, 306

Citocinas, 167, 173, 216, 253, 310
 Citocromo P-450, 13, 14, 26E, 22P, 343E
 descripción, 12, 13t
 preguntas al respecto, 21P, 25E
 Citomegalovirus, 287, 298E
 Citotoxicidad, 193P
 Citrato de bismuto, 202t
 Citrato de sildenafil, 92, 100E
 Cladribine, 307
 Claritromicina, 14, 273, 348E, 350E
 Clase V, 84
 mecanismo, 80
 Clemastina, 151-153
 Clindamicina, 273, 340P, 350E
 Clofibrato, 66, 231, 336P, 345E
 Clomifeno, 234, 339P, 340P
 Clomipramina, 110t, 111, 146P, 149E
 Clonazepam, 102t, 103, 125, 126, 128
 Clonidina, 45, 59E, 90, 142, 335P, 344E
 Clopidogrel, 188, 196E
 Clorambucilo, 303, 319E
 Cloranfenicol, 272-273, 278t, 297E, 319E, 340P, 343E, 349E
 Clorfeniramina, 152
 Clorhidrato de vardenafil, 92
 Clordiazepóxido, 102, 102t, 103, 140, 336P, 345E
 Cloroformo, 322t, 324
 Cloropentano, 333
 2-cloroprocaína, 136
 Cloroquina, 166, 282, 350E
 Clorotiazida, 61
 Clorpromazina, 66, 108, 109, 250, 349E
 Clortalidona, 61
 Clotrimazol, 280-281, 298E
 Clozapina, 106-108, 156, 337P, 347E
 Cobalamina, 195E
 Cocaína, 29, 53P, 57E, 135, 136, 140-141, 150E
 Cociente de extracción, 14
 Cocos grampositivos (aerobios), 265
 Codeína, 118, 120, 219, 220
 Coeficiente de partición, 7
 Colchicina, 68, 169-170, 175P, 176P, 177E, 178E, 336P, 338P, 345E, 347E
 Colecalciferol, 262E
 Colectectomía, 193P
 Colesevelam, 94
 Colestipol, 94
 Colestiramina, 94, 345E
 Cólico biliar, 149E
 Cólico renal, 149E

- Colinorreceptores, 30-31
 - antagonistas, 197
 - propiedades, 37t
 - receptores nicotínicos, 30
- Colitis ulcerativa, 205
- Complejo intracelular de *Mycobacterium avium* (complejo MAC), 297E
- Complementos de calcio, 256
- Concentración alveolar mínima (CAM), 130
 - concentraciones bajas a moderadas, 137
 - depresión de la contractilidad miocárdica, 138
 - diuresis, 138
 - efectos a largo plazo, 138
 - efectos GI, 138
 - interacciones/indicaciones farmacológicas, 139
 - propiedades farmacológicas, 139
 - tolerancia y dependencia, 139
 - tratamiento del abuso de etanol, 139
 - usos terapéuticos, 139
 - vasodilatación cutánea, 138
- Conductos de cloro del receptor de GABA_A, 130
- Conductos de potasio (K⁺) con brecha de ligando, 130
- Conductos iónicos activados por ligandos, 1
- Conivaptán, 66, 231, 345E
- Conjuntivitis, 153
- Constante (k) de la tasa de eliminación, 18
- Contaminantes del aire, 322-324
- Contenido gástrico, 9
- Conversión catalizada por enzimas, 11
- Convulsiones generalizadas, 125-126
- Convulsiones, benzodiacepinas para, 103
- Cornezuelo, 156-157
- Corticoesteroides, 241-244
 - adrenocorticales naturales, 241
 - biosíntesis, 232
 - endógenos, 232
 - esteroides adrenocorticales, 242
- Corticoesteroides inhalados, 219
- Corticorelina, 228
- Cortisol, 20P
- Cosintropina, 230
- Coumarina, 81, 163, 185-186, 194P, 196E, 348E
- COX-1
 - descripción, 158
 - efectos del ácido acetilsalicílico sobre, 160
- Crioprecipitado, 187
- Criptocócica, meningitis, 280, 281, 295P, 298E
- Crisis epiléptica, 126

Cromolín, 154
Cromonas, 218
Curare, 55P, 271, 283
Curva de dosis respuesta cuantitativa, 6-7
Curva de dosis-respuesta graduada, 3-6, 4-6
 actividad intrínseca, 4-5
 antagonistas, 5
 DE₅₀, 4
 eficacia de un fármaco, 6
 índice terapéutico (IT), 6
 magnitud de la respuesta, 4
 pendiente, 6
 potencia del fármaco, 5-6
 variabilidad, 6
CYP1A2, 123
CYP2C9, 281
CYP2D6, 112
CYP3A4, 13-14, 102, 104, 120, 198, 281, 290

D

Dacarbacina, 303, 319E
Dactinomicina, 308, 318E
Dalfopristina, 277
Danazol, 187, 234
Dantrolene, 42, 55P, 59E, 108E, 132, 335P, 337P, 343E, 346E
Dapsona, 278t, 279, 298E
Daptomicina, 269, 276
Darbepoetin α , 181, 313
Darifenecina, 38
Darunavir, 291
Dasatiniba, 310
Daunorrubicina, 308, 351E
Dazoxiben, 160
DDT, 325, 332P, 333E
 de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), 217, 219
 de opioides, 121
 de receptores adrenérgicos α , 48-49, 89, 344E
 de receptores adrenérgicos β , 49-51, 86
 del receptor de histamina, 152-154, 197, 200
 del receptor de neurocinina 1, 198
 del receptor de serotonina, 154-156
 del receptor muscarínico, 37-39
 receptores de colina, 197
DE₅₀, 4,-6
Deferasirox, 329
Deferoxamina, 180, 329, 333E, 348E
Deficiencia de G-6-PDH, 340P

Degarelix, 227
Delavirdina (DLV), 290
Delirium tremens, 139
Demecario, 35
Demeclociclina, 271, 272
Denosumab, 256
Dependencia
 barbitúricos, 140
 benzodiacepinas, 103
 cocaína, 141
 definición, 136
 dependencia cruzada, 137
 física, 137
 nicotina, 141-142
 opioides, 116-117
 psicológica, 136-137
Dependencia cruzada, 137
Dependencia psicológica, 137
Depresores generales del SNC, 137-140
Depuración (CL), 11-12, 18
Depuración de todo el cuerpo, 12
Depuración del plasma, 12
Depuración específica de órgano, 11
Derivado proteínico purificado (DPP), 295P
Derivados de sulfonamidas, 65
Desequilibrios electrolíticos, 63-64
Desfluramina, 150E
Desflurano, 129-131
Deshidrogenasa alcohólica (ADH), 139
Deshidrogenasa de aldehídos, 139
Desipramina, 109, 112
Desloratadina, 153, 177E
Desmetildiazepam, 102
Desmopresina (DDAVP), 66, 187
Desoxiadenosilcobalamina, 182, 195E
Desoxitimidilato, 182
Desvenlafaxina, 109, 112
Detemir, 248
Dexametasona, 260P, 311
Dexlansoprazol, 201
Dexmedetomidina, 47
Dextrano 40, 70, 75, 189, 196E
Dextroanfetamina, 46, 346E
Dextrometorfano, 118, 121, 149E, 220
Dextrosa, 333E
Diabetes insípida, 94
Diabetes mellitus, 109
Diacilglicerol (DAG), 31

Diarrea, 118, 169, 339P, 345E, 350E
 Diazepam (valium), 101-103, 108, 133, 137, 198, 333E, 348E, 351E
 Diazonin, 325
 Diazóxido, 91, 253
 Diclorodifeniltricloroetano (DDT), 325, 333E
 Dicloxacilina, 266
 Dicumarol, 186
 Didanosina (ddl), 289, 298E
 Dietilamida del ácido *d*-lisérgico (LSD), 142
 Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 150E
 Dietilcarbamazina, 286
 Dietilestilbestrol, 233, 339P
 Difenhidramina, 108, 152, 153, 177E, 220, 223E
 preguntas al respecto, 172P, 174E, 214P, 215E
 propiedades, 152t
 usos, 213
 Difenoxilato, 12, 118, 149E, 204, 210E, 348E, 349E
 Difenoxina, 121, 204
 Difosfato de guanosina (GDP), 1
 Digital, 76, 80t, 99E
 Digoxina, 77, 80-81, 99E, 100E, 195E, 345E
 descripción, 75-76
 preguntas al respecto, 20P, 24E, 95P-96P, 98E, 186P, 189E
 Dihidrotaquisterol, 260P, 261P, 262E
 5 α -dihidrotestosterona, 239-240
 Diltiazem, 84, 86, 90
 Dimenhidrinato, 152, 153, 197
 Dimercaprol (BAL), 327, 328, 333E
 Dinitrato de isosorbida, 79, 85
 Dinoprostona, 160
 Dióxido de azufre (SO₂), 323
 Dióxido de nitrógeno (NO₂), 323
 Dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-IV), inhibidores de la, 252
 Dipiridamol, 87, 187
 Discinesia, 122
 Discinesia tardía, 108
 Discrasias sanguíneas, 109
 Disfunción eréctil, 49
 Dislipidemia, 109
 Disnea, 149E
 Disolvente, 324-325
 Disopiramida, 82
 Dispositivos intrauterinos (DIU), 239
 Distonía aguda, 108, 346E
 Disulfiram, 140, 251, 268, 276, 284, 337P, 340P, 343E, 346E, 349E
 Diuréticos, 61-67, 79, 87, 88t (*ver también* Diuréticos de asa; Diuréticos ahorradores de potasio; Diuréticos tiazídicos)

- agentes que influyen en la excreción de agua, 66
- aumento de la excreción de agua por, 65-66
- diuréticos xantínicos, 67
- Diuréticos ahorradores de potasio, 64, 87, 342P
- Diuréticos de asa, 63, 63-64, 71E, 87
 - agentes específicos, 64
 - efectos adversos y contraindicaciones, 64
 - mecanismo, 63
 - usos terapéuticos, 64
- Diuréticos tiazídicos, 61-63, 63, 71E, 87
 - agentes específicos, 61
 - efectos adversos y contraindicaciones, 62
 - fármacos similares a tiacidas, 61
 - mecanismo, 61
 - usos terapéuticos, 61
- Diuréticos xantínicos, 67
- Diyodotirosina, 262E
- Dobutamina, 45, 46, 55P, 59E, 78, 99E, 100E
 - preguntas al respecto, 54P, 55P, 58E, 59E, 95P, 96P, 98E
 - usos, 44
- Docetaxel, 308
- Dofetilida, 84
- Dolasetrón, 155t, 156, 198
- Dolor muscular posoperatorio, 42
- Donepezil, 35, 125, 346E
- Dopa, 28
- Dopamina, 29, 45, 46, 59E
 - afección de los receptores adrenérgicos por, 44
 - antagonistas, 192
 - descripción, 27
 - preguntas al respecto, 52P, 54P, 56E, 58E, 325P, 334E
- Dosis de carga, 19, 334P, 343E
- Doxazosina, 49, 48t, 49, 58E, 89
- Doxepina, 110t
- Doxiciclina, 271, 297E, 298E
- Doxilamina, 152, 153
- Doxorrubicina, 308, 316P, 318E
- Dronabinol, 143, 198, 199, 210E
 - descripción, 143
 - uso como estimulante del apetito, 193
 - uso de antieméticos, 192
 - preguntas al respecto, 202P, 204E
- Dronedarona, 83
- Droperidol, 197-198
- Drospirenona, 236
- Duloxetina, 109, 112
- Dutasterida, 240

E

- Ecotiofato, 34-36
- Ecotoxicología, 320
- Ecuación de Henderson-Hasselbalch, 7-8
- Edema cerebral, 344E
- Edema pulmonar, 71E, 149E
- Edema pulmonar agudo, 64, 79, 118
- Edrofonio, 34-36, 55P, 58E, 59E, 335P, 343E
- Efalizumab, 168
- Efavirenz (EFV), 290
- Efecto de primer paso, 9, 14
 - efectos adversos de los diuréticos de asa, 86t
 - efectos adversos, 61
 - efectos, 61
 - función, 61
 - inhibidores de la anhidrasa carbónica, 65, 67t
 - lista, 67t
 - preguntas al respecto, 68P, 70E, 250P, 251E
 - sales acidificantes, 67
 - tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva con, 78
 - usos como antihipertensivos, 85, 86t
 - usos terapéuticos, 61
- Efectos en el aparato genitourinario, 44
- Efedrina, 28, 45-46, 54P
- Eicosanoides, 158-160
 - acciones, 159-160
 - biosíntesis, 158-159, 158
 - efectos adversos, 160
 - inhibición farmacológica, 160-161
 - usos terapéuticos, 160
- Eje hipotálamo hipofisario, 226
- Eletriptán, 155
- Eliminación de fármacos y conclusión de su acción, 11-12
 - cinética de orden cero, 11
 - depuración (CL), 11-12
 - eliminación de primer orden, 11
 - mecanismos, 11
- Eliminación de orden cero, 17-18, 22P
- Eliminación de primer orden, 11, 17-18, 20P, 22P, 24E
 - eliminación, 10-11, 16-17
 - vías de administración, 8-9
- Emetrol, 348E
- Emtricitabina, 289
- Enalapril, 75, 89, 195E
- Enalaprilat, 75
- Encaína, 82
- Encefalopatía de Wernicke, 138

Enfermedad autoinmunitaria, 35
 Enfermedad de Alzheimer, fármacos para tratar, 35, 122-125, 336P
 Enfermedad de Crohn, 20P, 162, 167t, 168-169, 178E, 205-206, 211E, 306, 339P, 347E, 348E, 349E
 Enfermedad de Hodgkin, 340P
 Enfermedad de los legionarios, 297E
 Enfermedad de Ménière, 62, 198, 338P, 348E
 Enfermedad de Paget, 254
 Enfermedad de Parkinson, 39, 157, 336P
 Enfermedad de Parkinson idiopática, 122
 Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), agentes usados para tratar la, 205, 210E
 Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), 199
 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 58E, 212, 222P, 223E
 Enfermedades por micoplasmas, 350E
 Enfisema, 212
 Enflurano, 129, 132
 Enfuvirtida, 291
 Entacapon, 124, 346E
 Entecavir, 292
 Enuresis, 111
 Enuresis nocturna, 335P
 Enzimas microsómicas hepáticas, 95, 135
 Ephedra, 54P
 Epilepsia, 21P
 Epinefrina, 28-29, 44, 46, 47, 57E, 58E, 135, 213, 343E
 almacenamiento, 27
 asma tratada con, 207
 biosíntesis, 27, 29
 con anestésicos locales, 134
 interacciones del receptor acoplado con la proteína G y, 2
 preguntas acerca de, 52P, 56E, 325P, 334E
 propiedades, 43
 secreción, 27
 usos terapéuticos, 45-46
 Epipodofilotoxinas, 308
 Epirubicina, 308
 Eplerenona, 64, 72E, 352E
 Epoetina α , 181, 313, 350E
 Eptifibatida, 188, 192P
 Ergosterol, 254, 261P, 262E, 280
 Ergotamina, 156, 157t
 Eritromicina, 14, 21P, 273, 277, 278t, 294P, 297E
 Eritropoyesis, agentes estimulantes de la (AEE), 181
 Eritropoyetina (EPO), 159, 180, 192P, 193P, 195E, 196E, 240, 313
 Erlotiniba, 310
 Escitalopram, 110t, 110, 146P, 149E
 Escopolamina, 37, 39, 197, 210E
 Esmolol, 48t, 50, 99E, 344E
 Esofagoduodenoscopia, 338P

Esomeprazol, 201
Espectinomicina, 271
Espironolactona, 64, 71E, 72E, 241, 344E, 352E
Espondilitis anquilosante, 164
Esquizofrenia, 106, 337P
Estavudina, 289
Estazolam, 101, 102t
Ester, metabolismo de tipo, anestésicos locales con, 135
Esterasas del plasma, 106
Esteroides anabólicos, 239
Esteroides adrenocorticales naturales, 241
Estibogluconato sódico, 285
Estimulantes del apetito, 198-199
Estradiol, 15, 227
17 β -estradiol, 233
Estreptocinasa, 189, 195E
Estreptomicina, 279, 297E
Estreptozocina, 318E, 350E
Estricnina, 333E
Estrógenos, 232-234
Eszopiclona, 104
Etambutol, 278t, 279-280, 295P, 297E
Etanercept, 167t, 168, 176P, 178E, 221P, 223E, 247E
Etanol, como depresor del SNC, 137
 cifras moderadas a tóxicas, 138
 cifras tóxicas, 138
Etanolaminas, 152t
Etapas de la anestesia, 129
Etidronato, 255
Etilendiaminas, 152t
Etilenglicol, 333E
Etinilestradiol, 233
Etionamida, 279
Etomidato, 133
Etonogestrel, 239
Etopósido, 301t, 302t, 304, 308, 315P, 317P, 318E, 319E
Etosuximida, 125, 126, 128, 337P, 347E
Etravirina, 290
Euforia, 141
Excreción de fármacos, 15-16
 depuración renal de fármacos, 15-16
 renal neta, 15-16
 vías de excreción, 15
Excreción renal neta de fármacos, 15-16
Exemestano, 235, 312
Exenatida, 252
Exposición aguda, 321
Exposición crónica, 321

Extracción hepática de fármacos, 14-15

Ezetimiba, 94, 100E, 345E

Ezogabina, 129

F

Factor 1 de crecimiento similar a insulina, 228

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), 319E

Factor de necrosis tumoral (TNF), 167

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), 183, 350E

Factor estimulante de colonias de granulocitosmacrófagos (GM-CSF), 183

Factor inhibidor de prolactina (PIF), 227-228

Factor intrínseco, 182

Factor liberador de prolactina (PRF), 227-228

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), 111

Famciclovir, 287

Famotidina, 153, 177E, 200

descripción, 153, 194

preguntas acerca de, 173P, 174E

Fármaco(s)

absorción, 6-9

distribución, 10-11

efectos, 1-4

eficacia, 6

Farmacocinética, 16-19, 221P

cinética de dosis múltiples, 18-19

distribución y eliminación, 16-18

modelo de dos compartimientos, 17, 17

modelo de un compartimiento, 16

semivida ($t_{1/2}$), 18

Fármacos Anti IL-1, 168

Fármacos antiarrítmicos, 79-85 (*ver también entradas individuales*)

bradiarritmias, tratamiento, 84-85

causas de arritmias, 79

Clase IA, 80t

Clase IB, 80t

Clase IB, 82

Clase IC, 80t, 82

Clase II, 80t

Clase III, 80

Clase IV, 80t

Clase V, 80t

digital, 80t

metas de, 79-80

taquiarritmias, tratamiento, 80, 82-83

Fármacos antidepresivos, 109-114

ATC, 112-113

clasificación, 109

- IMAO, 114
- ISRS, 111-112
 - mecanismo de acción, 110-111
 - usos terapéuticos, 111
- Fármacos antiepilépticos, 125-129
 - clasificación, 125
 - mecanismo de acción, 126
 - tratamiento farmacológico de las convulsiones, 125
- Fármacos antihipertensivos, 69P, 87-92
 - antagonistas de receptores adrenérgicos α , 89
 - antagonistas de receptores adrenérgicos β , 87-89
 - bloqueadores de los canales del calcio, 88t, 90
 - diuréticos, 87, 88t
 - meta, 87
 - regulación de la presión arterial, 87
 - tipos, 88t, 100
 - vasodilatadores, 101
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 160-169, 176P, 201, 210E
 - analgésicos no opioides y antipiréticos, 166-167
 - efecto analgésico, 161
 - fármacos modificadores de la enfermedad, 167-168
 - hipersensibilidad (intolerancia), 163
 - interacciones farmacológicas, 163
 - mecanismo de acción, 161
 - toxicidad, 163
 - usos terapéuticos, 161-162
- Fármacos antiparasitarios, 282-286
- Fármacos antipsicóticos (neurolepticos), 106-109
 - acción terapéutica, 106
 - agentes antipsicóticos atípicos, 106
 - clasificación, 106
 - efectos adversos y contraindicaciones, 106-109
 - fármacos antipsicóticos típicos, 106
- Fármacos antipsicóticos típicos, 106
- Fármacos antirretrovirales, 288-290
- Fármacos antirreumáticos, 167t
- Fármacos antisecretorios, clases, 200
- Fármacos antitiroideos, 246-247
 - inhibidores aniónicos de la función tiroidea, 247
 - tioamidas, 246
- Fármacos betalactámicos, 268
- Fármacos bloqueadores de la unión neuromuscular, 39
- Fármacos bloqueadores de neuronas adrenérgicas, 91
- Fármacos contra el Parkinson, 122-125
 - indicaciones, 132
 - tipos, 121-125
- Fármacos contra el virus del herpes, 287-288
- Fármacos contra la artritis que modifican la enfermedad, 167-168

- factor de necrosis tumoral (TNF), 167
- fármacos contra TNF- α , 167
- Fármacos contra TNF- α , 167
- Fármacos de abuso, 136-143 (*ver también* Alucinógenos)
 - alucinógenos, 142-143
 - barbitúricos, 140
 - definiciones, 136
 - dependencia, 137
 - dependencia cruzada, 137
 - dependencia física, 137
 - dependencia psicológica, 137
 - depresores generales del SNC, 137-140
 - dronabinol (marinol), 143
 - estimulantes del SNC, 140-142
 - heroína, 137
 - marihuana (*Cannabis sativa*), 137, 143
 - medicamentos, 144t
 - metanol (alcohol de madera), 140
 - preguntas al respecto, 147P, 149E
 - tolerancia, 137
 - tolerancia celular, 137
 - tolerancia cruzada, 137
 - tolerancia metabólica, 137
- Fármacos de primera línea usados en el tratamiento de la TB, 277-279
- Fármacos espasmolíticos, 39, 42-43
 - fármacos ideales para el tratamiento de la TB, 277-279
 - micobacterias atípicas, 280
- Fármacos liposolubles, 8, 10
- Fármacos no ionizados, difusión, 7
- Fármacos parasimpaticomiméticos, 32-37
 - de acción directa, 32-34
 - de acción indirecta, 34-37
 - efectos adversos, 34
 - efectos farmacológicos, 32
- Fármacos simpaticomiméticos, 43-47
- Fase maniaca del trastorno bipolar, 106
- Febuxostat, 68, 169-170
- Felbamato, 129
- Felodipina, 90
- Fenciclidina (PCP), 114, 143, 150E
- Fenelzina, 111, 114, 149E
- Fenilbutazona, 115, 164
- Fenilefrina, 38, 45-47, 55P, 59E, 60E, 343E
- Fenitoina, 14, 21P, 81, 126, 139, 163, 330, 347E
- Fenobarbital, 14, 21P, 81, 105, 126, 128, 140, 330, 346E
- Fenofibrato, 93
- Fenoldopam, 46, 91
- Fenoprofeno, 14-64

Fenotiacinas de tipo piridínico, 106
Fenotiacinas, 106, 197
Fenoxibenzamina, 48t, 49, 89, 344E
Fentanilo, 120, 133
Fentermina, 199
Fentolamina, 48t, 49, 89
Feocromocitoma, 49
Fesoterodina, 38
Fexofenadina, 152t, 153, 175P, 177E
Fibrilación auricular, 76, 77, 80t, 82, 83, 84, 96P, 97P, 98P, 100E, 123, 186, 193P, 196E, 208P, 345E
Fibrinógeno, 188, 233, 238
Fibrinólisis, 187
Fibrosis pulmonar, 303
Filariasis, 298E
Filgrastim, 183, 193P, 196E, 313P, 341P, 350E
Fin de dosis, acinesia de, 123
Finasterida, 240
Fisostigmina, 34-35, 39, 59E
Flecainida, 82, 100E
Floxuridina, 305
Flucitosina, 278t, 280-281, 295P, 298E
Fluconazol, 14, 280-281, 298E
Fludarabina, 307
Flufenazina, 106, 107t, 337P, 346E
Flumazenil, 104, 333E, 345E, 346E
Fluoroquinolonas, 276
Fluorouracilo (5-fluorouracilo), 281, 306-307, 315P, 318E, 319E, 350E
Fluoxetina, 14, 109, 112, 149E, 156, 177E
Flurazepam, 102-103, 102t
Flutamida, 240, 312-313, 339P
Fluvoxamina, 110t, 111
Fobia social (FS), 103, 111
Fomepizol, 140, 331P, 333E
Fondaparinux, 185
Formaldehído, 324
Formoterol, 45, 47, 213t
Fosamprenavir, 291
Foscarnet, 287-288, 296P, 298E
Fosfatidilinositol (PI), recambio, 31
Fosfato del dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADPH), 14, 25E, 343E
Fosfenitoína, 126-127
Fosfodiesterasa de polifosfatidilinositol (fosfolipasa C), 31
Fosfolipasa A₂, 158, 160
Fosfolipasa C, 158
Fosfomicina, 270
Fosinopril, 89
Fospropofol, 133

Fotosensibilidad, 109
Fracciones plasmáticas, 187
Fragmin, 184, 194P, 196E
Frovatriptán, 155
Fulvestrán, 234, 312
Fumigantes, 326
Furosemida, 64, 99E, 100E, 344E, 345E
 descripción, 63
 preguntas acerca de, 68P, 70E, 95P, 98E, 250P, 251E, 328P, 337E

G

Gabapentina, 128, 347E
Galactorrea, 346E
Galantamina, 35, 125
Ganciclovir, 287
Ganglionares, fármacos bloqueadores, 37t, 41, 55P
Ganirelix, 226t, 227
Gas arsine, 327
Gastrina, 209P, 211E, 225
Gastrinomas, 211E
Gastritis, 138
Gefitiniba, 310, 316P, 319E, 341P, 351E
Gemcitabina, 307, 310
Gemfibrozil, 94, 98P, 100E, 336E, 345E
Gemifloxacina, 276
Gen de resistencia a múltiples fármacos (RMF), 301t, 318E
Gentamicina, 271, 294P, 297E
Giardiasis, 285
Gingival, hiperplasia, 172, 347E
Gingivoestomatitis, 328
Glándulas sudoríparas termorreguladoras, 27
Glaucoma, 35, 51, 65
Glaucoma agudo de ángulo cerrado, 34
Glaucoma de ángulo abierto, 34, 35
Glaucoma de ángulo cerrado agudo, 35
Gliburida, 249t, 250, 260P, 261P, 262E, 339P
Glicerina, 66
Glifosato, 326
Glimepirida, 249t, 250
Glioblastoma multiforme (GBM), 316P
Glipicida, 249t, 250, 261
Globulina antitimocitos, 173
Glucagón, 209P, 252, 261P, 262E, 331P, 333E
Glucagonomas, 211E
Glucemia, agentes que aumentan, 252-253 (*ver también* Hiperglucemiantes)
Glucocorticoides, 171, 205, 211E, 216, 217, 243, 262E, 348E
 acciones, 234
 efectos adversos, 235

- efectos antiinflamatorios, 234
- inhalados, 213t
- inhibidores de la glucosidasa α , 239t, 241-242, 248t
- preguntas acerca de, 329P, 338E
- propiedades, 233t
- trastornos bronquiales tratados con, 210, 213t
- usos en antidiarreicos, 200, 203P, 204E
- usos en la inmunosupresión, 168
- usos terapéuticos, 234-235
- inhalados, 212
- lista, 248t
- mineralocorticoides, 244
- propiedades, 233-234
- tratamiento de restitución, 244
- Glucocorticoides orales, 223E
- Glucosidasa α , 262E
- Glucósidos cardiacos, 76-78
- Glucurónidos, 162, 242, 246
- GLUT-1, 247
- GLUT-4, 247
- Glutación, 322
- Golimumab, 167t
- Gónadas, fármacos que actúan en las, 232-241
- Gonadotropina coriónica humana (hCG), 229
- Gonadotropinas, 229
- Gonadotropinas de la menopausia humana (menotropinas), 229
- Goserelina, 226t, 227, 312, 316P, 319E
- Gota, fármacos usados para la, 169-170, 338P, 344E
- GPIIa/IIIb, 188
- Gráfica de distribución de frecuencias, 7
- Granisetron, 155t, 156, 198, 210E
- Granulomatosis de Wegener, 173
- Griseofulvina, 14, 281, 298E
- Guaifenesina, 220
- Guanabenz, 45, 90
- Guanetidina, 53P, 57E
- Guanfacina, 45
- Guanosina 3',5' monofosfato

H

- Haloperidol, 106, 107t, 208P, 210E, 321t, 337P, 346E
- Halotano, 42, 129-130, 130t, 131-132, 147P, 150E
- Hemodiálisis, 330
- Hemofilia A, 187
- Hemofilia B, 187
- Hemoglobina fetal, 183
- Hemorragia posparto, 156
- Hemorragia vascular cerebral e IM, 141

Heparina, 184
 descripción, 179-181
 preguntas acerca de, 186P, 187P, 189E, 190E, 214P, 215E, 332P, 340E
 Hepatitis, 163, 273, 290, 296P, 298E
 Hepatotoxicidad, 150E
 Herbicidas, 325-326
 Heroína, 116, 120, 137, 331P
 Hidralacina, 79, 91, 99E
 Hidrato de cloral, 105, 321t, 337P, 346E
 Hidrocarburos, 324
 Hidrocarburos alifáticos, 324
 Hidrocarburos alifáticos halogenados, 324
 Hidrocarburos aromáticos, 324
 Hidrocloroquina, 166
 Hidroclorotiacida, 61, 69P, 71E, 99E, 100E, 344E
 Hidrocodona, 120, 196E, 219
 Hidrocortisona, 311
 Hidromorfona, 118t, 120, 219-220
 Hidroxianfetamina, 46-47
 Hidroxidaunomicina, 318E
 Hidróxido de aluminio, 200
 Hidróxido de magnesio, 200
 Hidroxiurea, 183, 196E, 309, 319E
 Hidroxocobalamina, 99E
 Hierba de San Juan, 14
 Hierro, 179, 328
 Hipercalcemia, 63-64, 88t, 99, 249t
 Hipercalcia idiopática, 62
 Hipercolesterolemia, 99E
 Hiperglucemia, 109
 Hiperglucemiantes, 252-253
 Hiperlipidemia, 109
 Hiperlipidemias, fármacos para el tratamiento de, 93
 Hiperlipoproteinemias, 92
 Hiperpotasemia, 42, 72E
 Hiperplasia endometrial, 233
 hiperprolactinemia, 109, 157, 346E
 Hipersensibilidad (intolerancia), AINE, 34, 34t, 88t, 163-164, 205, 266, 268, 275, 289, 308, 310
 Hipertensión, 70P, 138, 172
 Hipertensión controlada con medicamentos, 69P
 Hipertermia, 42, 164
 Hipertermia maligna, 42, 150E
 Hipertiroidismo, 51, 99E
 Hipertrofia prostática benigna (HPB), 58E
 hipófisis anterior, 220-222, 248t
 hipotálamo, 216-219
 posterior, 222-223, 248t
 receptores hormonales, 216

- Hipófisis anterior, 228-230
 - gonadotropinas, 229
 - gonadotropina coriónica humana (hCG), 229
 - gonadotropinas menopáusicas humanas (menotropinas), 229
 - hormona de crecimiento (GH), 228-229
 - hormona foliculoestimulante (FSH), 229
 - hormona luteinizante (LH), 229
- Hipófisis posterior, 230-232
- Hipoglucemia, 164, 250, 262E
- Hipoglucémicos biguanínicos, 251
- Hiponatriemia, 72E
- Hipopotasiemia, 64
- Hipotálamo, 224-228
- Hipotiroidismo, 149E, 339P
- Hipotrombinemia, 187
- Hipoxia, 323
- Hirsutismo, 172
- Hirudina y análogos, 186
- Histamina, 151-152 (*ver también* Antihistamínicos)
 - acciones farmacológicas, 153
 - agonistas, 152
 - efectos adversos, 153
 - mecanismo de acción, 151
 - secreción, 151
 - síntesis, 151
 - usos terapéuticos, 153
- Histrelina, 226t, 227, 312
- Homatropina, 38, 54P, 58E, 68E
- Homeostasia de la glucosa, 247-253
- Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), 230
- Hormona antidiurética (ADH), 62, 230-231
- Hormona del crecimiento (GH)
 - agentes que afectan a la, 224-225
 - agonistas, 228-229
 - antagonistas, 229
- Hormona estimulante del tiroides (TSH), 230
- Hormona foliculoestimulante (FSH), 225, 229
- Hormona inhibidora de la secreción de somatotropina (SST), 225
- Hormona liberadora de corticotropina (CRH), 228
- Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), 225-227, 226t, 312
 - análogos, 217, 219, 301-302
 - antagonistas, 217, 219
 - descripción, 217, 219
- Hormona liberadora de tirotropina, 228
- Hormona luteinizante (LH), 225, 229
- Hormona paratiroidea (PTH), 253, 262E

I

- Ibandronato, 255
- Ibuprofeno, 164, 175P
- Ibutilida, 83
- Ictericia colestática, 109
- Idarrubicina, 308
- Idoxuridina, 298E
- IECA, 89
- Ifosfamida, 302, 350E
- Imatiniba, 310-311, 316P, 319E, 341P, 350E
- Imipenemo, 267t, 269, 340P, 341P, 349E
- Imipramina, 29, 110t, 110-113, 146P, 149E, 227, 337P, 346E
- Imiquimod, 292
- Implantes subcutáneos de progestágeno, 239
- Importancia de la irrigación sanguínea, 10
- Impromidina, 152
- Incretinomiméticos, 252
- Indapamida, 61
- Índice terapéutico (IT), 6, 25E, 26E, 320
- Indinavir, 291
- Indoles, 161t
- Indolinas, 64t
- Indometacina, 15, 68, 115, 164, 169, 177E, 196E, 344E, 345E
 - descripción, 66, 163
 - preguntas acerca de, 325P, 334E
 - tratamiento de la gota con, 167
- Infarto de miocardio (IM), 96P, 118, 176P, 177E, 192P, 195E, 339P, 349E
- Infarto de miocardio agudo, 38
- Infestación por *Giardia lamblia*, 295P
- Inflamación, 10
- Infliximab, 167t, 168, 206, 210E, 338P, 347E, 349E
- Ingredientes inertes, 9
- Inhibición de la síntesis del grupo hemo por el plomo (Pb), 323
- Inhibidor de la proteasa α 1, 217-218
- Inhibidores de aromatasa, 235, 312
- Inhibidores de GPIIb/IIIa, 188
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica, 65, 71E
- Inhibidores de la biosíntesis de la pared celular bacteriana, 264-270
- Inhibidores de la bomba de protones, 201
- Inhibidores de la tiosina cinasa, 310, 350E
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 73-75, 99E, 100E
 - efectos adversos, 75
 - fármacos seleccionados, 75
 - mecanismo, 74
 - usos terapéuticos, 75
- Inhibidores de la fusión, 291
- Inhibidores de la oxidasa de monoaminas (IMAO), 109, 114, 345E
- Inhibidores de la proteasa de VIH-1, 290-291
- Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, 93, 336P, 345E

- Inhibidores de la síntesis de ácido nucleico bacterianos, 275-276
- Inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas, 270-273
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), 290
- Inhibidores de renina-angiotensina, 88t
- Inhibidores del metabolismo bacteriano, 274-275
- Inhibidores no diuréticos del transporte tubular, 67-68
- Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), 109, 111-112, 146P
- Inmunorreguladores, 171, 171
- Insecticidas botánicos, 325-326
- Insecticidas de tipo carbamato, 325
- Insecticidas organofosforados, 325
- Insecticidas, 325-326, 331P, 333E
- Insomnio, 102t, 103-104, 155
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), agentes usados para tratar, 12P, 20P, 24E, 69P, 70P, 71E, 73-79, 97P, 100E
 - bloqueadores del receptor de angiotensina II, 74-75
 - diuréticos, 79
 - fármacos que inhiben la actividad de reninaangiotensina, 73-74
 - glucósidos cardíacos, 75-77
 - inhibidores de ECA, 73-75
 - inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 74
 - preguntas al respecto, 19P (23E), 20P (24E)
 - repaso, 72
 - vasodilatadores, 79
- Insuficiencia cardíaca, 51
- Insulina, 247-249
 - de acción breve, 239t, 240
 - de acción intermedia, 102t, 105t, 243t, 249t, 250
 - de acción prolongada, 239t, 240
 - de acción rápida, 239t, 239-240
 - estructura, 238
 - mecanismo de acción, 238
 - preparaciones, 239t, 239-240, 248t
 - propiedades, 238
 - síntesis, 238
 - usos terapéuticos, 240
- Insulina de acción intermedia, 249t, 250
- Insulina glargina, 248, 249t
- Insulina glulisina, 248, 249t
- Insulina isofane, 248
- Insulina lispro, 248, 249t
- Insulina simple, 248
- Insulina ultralenta, 248
- Interacciones fármaco–receptor, 2
 - interacciones farmacológicas, 109
 - propiedades farmacológicas, 106
 - sobredosis, 109
 - usos terapéuticos, 106

Interacciones químicas o físicas inespecíficas, 3
Interferon α -2b, 292, 298E, 310, 350E, 351E
Interleucina-11, 183
Interleucina-2, 310, 351E
Intolerancia (*ver* Hipersensibilidad)
Intoxicación de organofosfato, 342P
Intoxicación por arsénico, 327
Intoxicación por fármacos, 329-330
Intoxicación por haluros, 64
Intoxicación por mercurio, 327-328
Intoxicación por metales pesados y tratamiento, 326-329
 antídotos, 330
 ácido etilendiamintetraacético (EDTA), 328
 arsénico inorgánico, 327
 intoxicación por plomo inorgánico, 326
 mercurio, 327-328
 agentes quelantes de metales, 328-329
Intoxicación por plomo, 326, 333E
Ipecacuana, 351E
Ipratropio, 37, 39, 58E, 216, 219, 221P, 223E
Irinotecán, 309, 319E
Isoflurano, 41, 129-131, 150E
Isoflurofato, 34-36
Isoniacida (INH), 277, 278t, 297E, 349E
Isoproterenol, 45, 47, 78, 83, 85, 213, 344E
 descripción, 44
 preguntas acerca de, 324P, 325P, 333E, 334E
 tratamiento de bradiarritmias con, 83
 tratamiento del asma con, 207
Isotretinoína, 257, 260P, 262E
Isquemia, 135
Isradipina, 86, 90
Itraconazol, 280-281
Ivermectina, 286, 296P, 298E

J

JM-8, 304

K

Ketoconazol, 14, 241, 262E, 278t, 298E, 280-281 245,
Ketorolaco, 164, 347E

L

L-asparaginasa, 309, 319E
Labetalol, 48t, 50-51, 89
Lacosamida, 129
Lactato de inamrinona, 78
Lactulosa, 204

Lamivudina, 289, 291, 298E
Lamotrigina, 115, 126, 128
Lansoprazol, 201, 210E, 348E
Latanoprost, 160
Laudanosina, 40
Lavado gástrico, 330, 348E
Laxantes, 203-204, 330
Laxantes de aumento de volumen, 203
Laxantes irritantes (estimulantes), 204
Laxantes osmóticos sin sal, 204
Laxantes salinos, 204
Lenalidomida, 310
Lepra (*ver Mycobacterium leprae*)
Letrozol, 236, 312
Leucemia de células pilosas, 307, 341P, 351E
Leucemia mielocítica crónica (LMC), 316P, 341P
Leucemia mielógena aguda (LMA), 341P, 350E
Leucotrienos, 159, 216-217
Leucovorina, 196E, 305, 313, 350E
Leuprolida, 227, 312, 318E, 319E
Levetiracetam, 128
Levitra (*ver* Clorhidrato de vardenafil)
Levobunolol, 48t, 51
Levodopa, 122, 345E, 346E
Levofloxacino, 276
Levorfanol, 120
Levotiroxina, 245
Lidocaína, 82, 99E, 135, 333E, 345E
Linagliptina, 252
Linezolida, 277
Linfoma no Hodgkin, 318E
Liotironina, 245
Liotrix, 245, 262E
Lípidos del plasma, fármacos que disminuyen, 92-94
Lipoproteínas de alta densidad (HDL), 92, 98P
Lipoproteínas de baja densidad (LDL), 92, 98P, 195E
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), 92
Lipoproteínas de densidad intermedia, 92
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), 92
Liraglutida, 252
Lisinopril, 75, 89
Litio, 24E, 114-115, 149E
Lomefloxacina, 276
Lomustina, 303, 350E
Loperamida, 118, 121, 149E, 204, 210E, 348E, 349E
Loratadina, 153
Lorazepam, 102, 103, 133, 198, 211E, 346E, 347E, 348E
Losartán, 90, 99E, 342P

Lovastatina, 93, 99E
Lovenox, 196E
Loxapina, 106
Lumefantrina, 284

M

Macrólidos, 350E
Mafenida, 274
Malation, 325
Manía aguda, benzodiacepinas para, 103
Manifestaciones del lupus eritematoso, 340P
Manitol, 66, 344E
Maprotilina, 109, 114
Maraviroc, 291
Marcaína, 58E
Marihuana (*Cannabis sativa*), 137, 143, 150E
Mebendazol, 298E
Mecamilamina, 39
Meclizina, 197, 210E
Meclofenamato, 164-165
Mecloretamina, 302-303, 350E
Medicamentos contra la insuficiencia cardiaca congestiva (ICG), 71E
Mefloquina, 283, 298E
Megestrol, 199, 210E, 211E, 236
Meglitinidas, 251
Melfalán, 303, 318E
Memantina, 125, 346E
Menotropinas (*ver* Gonadotropinas humanas de la menopausia)
Meperidina, 120
Mepivacaína, 135, 150E
6-mercaptopurina, 172, 205, 307
Mercuriales orgánicos (metilmercurio), 328
Mesalamina, 205
Mescalina, 142-143
Mesilato de bromocriptina, 157
Mesilato de etexilato dabigatrán, 186
Mestranol, 232
Metabolismo de primer paso, 25E
Metabolismo de tipo amida, anestésicos locales con, 135
Metabolitos de uricasa, 351E
Metacolina, 32, 34, 212
Metadona, 118, 120, 137, 339P
Metahemoglobinemia, 333E
Metanfetamina, 46, 141, 199
Metanol (alcohol de madera), 140
Metaproterenol, 45, 47, 59E, 213
Metaraminol, 45
Metazoarios, infestaciones por, agentes activos contra, (antihelmínticos), 285-286

Metazolamida, 65
Metformina, 251, 262E
Meticilina, 266
Metilcelulosa, 203, 348E
Metilcobalamina, 181
 α -metilnorepinefrina, 45
Metildopa, 45, 46, 90
Metilergonovina, 156, 157t, 177E
Metilfenidato, 46, 47, 141, 346E
Metilmercurio (ver Mercuriales orgánicos)
Metilxantinas, 214-216, 223E
Metimazol, 246
Metipranolol, 48t
Metirapona, 245
Metisergida, 157, 157t, 177E
Metoclopramida, 197, 203, 210E
Metocurina, 40
Metolazona, 61
Metoprolol, 48t, 50, 55P, 59E, 83, 89
Metotrexato (MTX), 68, 166, 169-170, 173, 196E, 206, 304, 305, 315P, 318E
Metoxamina, 45
Metronidazol, 140, 276, 278t, 284-285, 298E, 348E, 350E
Mexiletina, 82
Miastenia grave, 35, 55P, 343E
Micobacterias atípicas, 280
Micofenolato mofetilo, 173, 178E
Miconazol, 280-281, 297E
Microorganismos resistentes a vancomicina, agentes usados contra, 276-277
Midazolam, 101, 103, 133
Midodrina, 46
Midriasis, 37, 55P, 59E, 123
Mielosupresión, 303, 304
Mifepristona (RU486), 160, 237
Miglitol, 251
Migraña, 156
Milnaciprán, 109, 112
Milrinona, 78, 100E
Minociclina, 271
Minoxidil, 91
Mioglobina, 343E
Miosis, 32
Mirtazapina, 111, 114, 149E
Misoprostol, 160, 201, 210E, 348E
Mitomicina, 304
Mitotane, 244, 312, 319E
Mitoxantrona, 308
Mivacurio, 40
Modafinil, 46-47, 346E

Modelo de dos compartimientos de la distribución farmacológica, 17-18, 17
Modelo de un comportamiento de distribución de fármacos, 16-17
Moexipril, 89
Molindona, 106
Monofosfato 3',5' de guanosina (GMP cíclico), 59E
Monofosfato de adenosina (AMP)
 fosfodiesterasa, 221P
Monóxido de carbono (CO), 322
Montelukast, 216
Morfina, 54P, 116-120, 149E
 dependencia física, 118
 efectos adversos y contraindicaciones, 118
 propiedades farmacológicas, 117
 usos terapéuticos de morfina y otros opioides, 117-118
Motilidad intestinal, 9
Moxifloxacin, 276
Mucolíticos, 220
Mupirocin, 276
Músculo liso vascular, 31
Mycobacterium leprae (lepra), 279-280
Mycoplasma pneumoniae, 340P

N

N-acetilcisteína, 220, 351E
N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor del, 150E
Nabilona, 143, 198
Nabumetone, 165
Nadolol, 48t, 50-51, 83, 89
Nafarelin, 225, 227
Nafcillin, 266
Nalbufine, 121
Naloxone, 121, 137
Naltrexone, 121, 140
Naproxen, 164, 169
Naratriptan, 155
Narcolepsia, 47, 141
Natalizumab, 167t, 169, 206
Nateglinide, 251
Nebivolol, 50
Necrosis, 135
Nedocromil sodium, 154
Nefazodone, 109, 114
Nephritis hemorrhagic, 338P
Nephrotoxicity, 172
Neisseria meningitidis, 298E
Nelfinavir, 291
Neomycin, 271, 297E, 350E
Neostigmine, 34-35, 39, 41, 55P

Nesiritida, 78
 Neumoconiosis, 324
 Neumonía errante, 334P, 340P
 Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, 295P
 Neurocinina 1, antagonistas del receptor de, 198
 Neuropatía periférica, 138
 Neurotransmisores de los sistemas nerviosos autonómico y somático, 27-30
 Neutropenia, 196E, 341P
 Nevirapina (NVP), 290, 334P
 Nicardipina, 86, 90
 Nicotina, 142, 325, 351E
 Nifedipina, 86, 90, 99E
 Nifurtimox, 298E
 Nilutamida, 240, 313
 Nisoldipina, 86, 90
 Nistatina, 298E
 Nitrato de amilo, 351E
 Nitratos, 85-86
 Nitrito de amilo, 85, 326
 Nitrito de sodio, 326
 Nitritos, 85-86
 Nitrofurantoina, 275
 Nitroglicerina, 9, 78, 79, 85-86, 99E, 584P
 Nitroprusiato, 78, 79, 100E
 Nitroprusiato de sodio, 91
 Nitrosoureas, 318E
 Nivel de efecto no observable (NOEL), 320
 Nizatidina, 153, 200, 348E
 Nodo auriculoventricular (AV), 99E
 Norepinefrina, 28, 29, 44, 59E, 149E
 Norfloxacin, 276
 Norfluoxetina, 111
 Nortriptilina, 109, 112, 142
 Nota precautoria en el empaque, 112, 113

O

Obsesivo-compulsivo, trastorno (TOC), 111, 146P
 Octreótido, 205, 211E, 225, 348E
 Ofloxacin, 276
 Ojos

- efectos de agonistas de colinorreceptores muscarínicos de acción directa sobre, 31
- efectos de antagonistas de receptores adrenérgicos β en, 49, 50
- efectos de los antagonistas de receptores muscarínicos sobre, 36
- efectos del sistema nervioso autónomo en, 28t
- efectos simpaticomiméticos en, 42

 Olanzapina, 106, 107
 Olsalazina, 205
 Omalizumab, 218, 223E

Omeprazol, 14, 201, 348E
Ondansetrón, 155t, 156, 177E, 198, 210E, 211E
Opiáceos, 116
Opioides, 116-121, 133, 149E, 219, 223E (*ver también* Morfina)
 agentes antidiarréicos, 121
 agentes antitusivos, 121
 agonistas débiles, 120-121
Opiopeptinas, 116
Oprelvekin, 183, 196E, 313, 350E, 351E
Orfenadrina, 124
Orlistat, 199
Oseltamivir, 288
Ototoxicidad, 64, 71E, 350E
Oxacilina, 266, 349E
Oxaliplatino, 304
Oxazepam, 102
Oxibutinina, 38, 53P, 57E
Oxicodona, 120-121
Oxidasa de monoaminas mitocondrial (MAO), 29
Oxidasa de xantina, 170, 172, 336P
Óxido nítrico (NO), 31
Óxido nitroso (N₂O), 129-131, 133, 150E
Oximetazolina, 45, 47
Oximorfona, 120
Oxitetraciclina, 271
Oxitocina, 231-232
Ozono (O₃), 324

P

Paclitaxel, 308, 315P, 318E
Palivizumab, 292
Palonosetrón, 156, 198
Pamoato de pirantel, 286, 298E
Páncreas, 247-253
Pancreatitis, 138
Pancreolipasa, 203
Pancuronio, 40, 57E, 344E
Pantoprazol, 201
Papaverina, 49
Para-aminohipurato, 67
Paracetamol, 66, 120, 161t, 163, 166, 167, 175P, 193P, 196E, 220, 321t, 330, 342P, 351E
Paraquat, 326
Paratión, 325
Paricalcitol, 254
Paro cardíaco, 42
Paromomicina, 284
Paroxetina, 109, 112

Pegfilgastim, 183, 313
Pegloticasa, 170, 351E
Pegvisomant, 228-229
Pemetrexed, 306
Penbutolol, 48t, 51, 89
Penciclovir, 287
Penicilamina, 165, 329, 333E
Penicilina, 169, 264, 278t
Penicilina G, 265
Penicilina G. benzatínica, 297E
Penicilinas resistentes a penicilinasas, 278t
Pentagastrina, 152
Pentamidina, 285
Pentazocina, 118, 121
Pentobarbital, 140
Pentoxifilina, 183, 195E
Pepto Bismol (*ver* Subsalicilato de bismuto)
Pergolida, 157, 157t
Perindopril, 89
Peroxidasa de glutatión, 322
PGE1 (*ver* Alprostadil)
Pilocarpina, 34, 35, 55P, 59E, 334P, 343E
Pimozida, 106
Pindolol, 48t, 51, 89
Pioglitazona, 251
Piperacilina, 266, 349E
Piperacinas, 152t, 286
Piperidinas, 152t
Piracinamida, 279, 297E
Pirbuterol, 45, 47, 213
Piretro, 326
Piridostigmina, 35, 343E
Piridoxina, 181, 195E, 333E
Pirimetamina, 274, 283, 298E, 350E
Pirimetamina/sulfadoxina, 274
Piroxicam, 165
Planes de anestesia, 129
Plasminógeno, fármacos que actúan sobre, 190
Plomo (Pb), inhibición de la síntesis del grupo hemo por, 323
Policarbófilo, 203
Polidipsia, 149E
Polimixinas, 276
Poliuria, 149E
Potencia de fármacos, 5-6
Pralidoxima (2-PAM), 35-37, 325, 333E, 344E, 351E
Pramipexol, 123
Pramlintida, 252
Prasugrel, 188

Pravastatina, 93
 Prazicuantel, 286, 298E
 Prazosina, 48t, 49, 58E, 59E, 79, 89
 Preanestésicos, fármacos, 118, 103, 133
 Prednisona, 172, 177E, 205, 311, 319E, 347E, 349E, 350E
 Prednisona oral, 223E
 Pregabalina, 128, 347E
 Preparados de sólo progestágeno, 238
 Prilocaina, 135
 Primaquina (8-aminoquinolina), 282, 298E, 350E
 Probenecid, 163, 169-170, 177E, 267, 344E, 345E, 347E, 349E
 Procaína, 135, 220
 Procainamida, 81, 99E
 Procarbazina, 303, 350E
 Prociclidina, 124
 Proclorperacina, 106, 149E, 197, 198
 Producción de ácido gástrico, inhibidores, 200-201
 Productos a base de nicotina, 34
 Productos naturales, 307-309
 Profármaco inactivo, 22P
 Profilaxis de endocarditis, 266
 Progestágenos, 236-237
 Progestágenos inyectables, 239
 Prometacina, 106, 149E, 153, 197, 210E
 Propafenona, 82
 Propantelina, 37, 210E
 Propiltiouracilo (PTU), 246
 Propofol, 133
 Propranolol, 48t, 50-51, 55P, 57E, 59E, 80, 83, 99E, 100E, 108, 113, 149E, 157
 Protamina, 196E, 348E
 Proteína G, 1, 20P, 24E, 31, 53P, 57E, 122, 143, 151, 245
 Proteínas de unión de penicilina (PUP), 264
 Proteínas de unión del nucleótido guanosina, 31, 32
 Protrombina, 196E
 Prueba de reto, 212
 Prueba de supresión con dexametasona, 244
 Pruebas sanguíneas, 296P
 Psicosis de Korsakoff, 138
 Psicotomiméticos (*ver* Alucinógenos)
 Psilocibina, 142-143
 Psoriasis, 347E
Psyllium, 203, 348E
 Purinetol (*ver* Mercaptopurina)

Q

Quernictero, 275
 Quimioterapia del cáncer, 299-319
 agentes adyuvantes, 313

- agentes biológicos, 310-311
- principios, 299-300
- productos naturales, 307-309 (*ver también entrada individual*)
- resistencia, 299-300
- resistencia a múltiples fármacos, gen de (RMF), 301t
- sitios de acción, 300

Quinapril, 89

Quinidina, 14, 80, 81, 99E, 100E, 283, 336P

Quinina, 80, 283

Quinupristina, 277

R

Rabdomiosarcoma, 318E

Rabeprazol, 201

Raloxifeno, 235, 312

Raltegravir, 290

Ramelteón, 105

Ramipril, 89

Ranitidina, 153, 177E, 200

Rasagileno, 124

Reacciones de conjugación, 13, 349E

Reacciones de distonía, 337P

Reacciones de fase I, 13-15

Reacciones de fase II, 13

Reacciones de glucuronidación, 21P, 25E

Reblandecedores de heces, 204

Receptor de Fc, 218

Receptor de glucocorticoides (RG), 242

Receptor de mineralocorticoides (RM), 242, 244, 262E, 352E

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), 341P

Receptores acoplados con la proteína G, 1

Receptores adrenérgicos α , 31

- agonistas, 45, 216, 334P

- antagonistas, 48-49, 89, 344E

 - efectos adversos, 49

 - efectos farmacológicos, 48

 - fármacos específicos, 48

 - usos terapéuticos, 48t, 49

- bloqueo, 108

Receptores adrenérgicos β , 31, 99E

- activación, 32

- agonistas, 45

- antagonistas, 49-51, 86

 - efectos adversos y contraindicaciones, 51

 - efectos farmacológicos, 49

 - ojo, 50-51

 - sistema cardiovascular, 49, 51

 - sistema respiratorio, 50

- usos terapéuticos, 51
- Receptores CB-1 de cannabinoles, 143, 150E
- Receptores de estrógenos, 233, 316P
- Receptores de histamina
 - H₁, 197, 152-153
 - H₂, 200, 153-154
- Receptores de hormonas, 224
 - intracelulares, 224
 - relacionados con la membrana, 224
- Receptores de la hormona del crecimiento, 224-225
- Receptores intracelulares nucleares, 2-3
- Receptores intracelulares, 224, 242, 257
- Receptores muscarínicos, 30-31
- Receptores nicotínicos, 30
- Receptores relacionados con la membrana, 224
- Redistribución de fármacos, 10
- Reflejo del vómito, 197
- Regulación de la presión arterial, principios, 87
- Relación dosis–respuesta, 1-6, 320
- Relajación muscular, benzodiacepinas para, 103
- Relajantes del músculo esquelético despolarizantes, 40t, 41-42, 131
- Relajantes del músculo esquelético, 39-43
 - agentes despolarizantes, 41-42
 - agentes no despolarizantes, 40-41
 - clasificación y estructura, 39
 - efectos adversos y contraindicaciones, 41-42
 - fármacos bloqueadores de la unión neuromuscular, 39
 - fármacos espasmolíticos, 39, 42-43
 - interacciones farmacológicas, 41
 - propiedades, 40t
 - reversión del bloqueo farmacológico no despolarizante, 41
 - usos terapéuticos, 41
- Remifentanilo, 120, 133
- Renal, depuración, de fármacos, 15-16
- Repaglinida, 251
- Reserpina, 29, 58E, 91
- Resistencia a la quimioterapia, 299-300
- Resistencia adquirida, 263
- Resistencia intrínseca, 263
- Restitución de enzimas digestivas, 203
- Reteplase, 189
- Retiro precipitado, 117, 137
- Retroperitoneo, 341P
- Ribavirina, 288, 298E
- Riesgo, 320
- Rifabutina, 277
- Rifampicina, 14, 15, 275, 277, 297E

Rifapentina, 277
Rilpivirina, 290
Rimantadina, 298E
Rinitis, 212
 características, 219
 fármacos para tratar, 219-220
Rinitis alérgica, 153, 219
Risperidona, 106, 107, 109, 155t, 156, 337P, 347E
Ritmo sinusal, 80
Ritonavir, 291
Rituximab, 167t, 168, 310, 318E, 351E
Rivastigmina, 35, 125
Rizatriptán, 155
Rocuronio, 40
Rodenticida, 326
Roflumilast, 218, 223E
Ropinirola, 123, 346E
Rosiglitazona, 251
Rosuvastatina, 93, 345E
Rotenona, 326
Rufinamida, 129

S

S. aureus resistente a meticilina (SARM), 266
Sales acidificantes, 67
Salicilatos no acetilados, 162-165
Salicilismo (acúfenos, pérdida auditiva, vértigo), 163
Salmeterol, 45, 47, 213, 223E
Saquinavir, 290
Sargramostim, 183, 196E, 313
Saxagliptina, 252
Secobarbital, 140, 345E
Secuestrantes de ácidos biliares, 94
Sedación, 108
Sedantes-hipnóticos, fármacos, 101-105 (*ver también* Barbitúricos; Benzodiacepinas; Flumazenil)
Selectivos, reguladores, del receptor de estrógenos, 235, 312
Selegilina, 124, 142, 346E
Semivida ($t_{1/2}$), 18, 21-23P, 26E, 35E
Senna, 204
Seno auricular (SA), 99E
Sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, 163-164
Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), 29, 154-156
 agonistas, 154-155
 antagonistas, 109, 114, 155-156, 198
 biosíntesis, 154
 distribución, 154
 mecanismo de acción, 154

Sertralina, 109, 112
 Seudoefedrina, 46
 Sevoflurano, 129-132
 Silicatos (silicosis), 324
 Silodosina, 49
 Simpaticolíticos centrales, 88t
 Simpaticolíticos periféricos, 88t
 Simvastatina, 93
 Síndrome de Conn, 70P
 Síndrome de evacuación gástrica rápida, 155
 Síndrome de hiperestimulación ovárica, 230
 Síndrome de intestino irritable (SII), 206, 208P, 210E
 Síndrome de leche alcalina, 200
 Síndrome de Raynaud, 49
 Síndrome de Reiter, 164
 Síndrome de Reye, 163
 Síndrome de Sjögren, 34, 58E
 Síndrome de Steven-Johnson, 275, 297E, 347E
 Síndrome de Tourette, 106
 Síndrome de Wolf-Parkinson-White, 336P, 345E
 Síndrome de Zollinger-Ellison, 154, 208P, 210E
 Síndrome del “seno enfermo”, 115
 Síndrome del bebé gris, 349E
 Síndrome hidantoínico fetal, 127
 Síndrome neuroléptico maligno, 108
 Síndrome serotoninérgico, 112, 114, 149E, 277
 Síndrome similar al de abstinencia, 109
 Síndrome similar al lupus, 81, 345E
 Síndrome similar al Parkinson, 108
 Síndromes extrapiramidales, 107-108
 Sirolimus, 172, 260P
 Sisoniacida, 297E
 Sistema cardiovascular, fármacos que actúan en, 73-100
 agentes simpaticomiméticos de acción central, 90
 fármacos bloqueadores de neuronas adrenérgicos, 91
 lípidos plasmáticos, fármacos que disminuyen los, 92-94 (*ver también entrada individual*)
 vasodilatadores, 91
 Sistema cardiovascular, fármacos simpaticomiméticos y, 43
 Sistema digestivo, fármacos que actúan en, 197-211 (*ver también* Anorexígenos; Antieméticos; Estimulantes del apetito; Trastornos del sistema digestivo alto)
 agentes procinéticos, 203
 agentes protectores, 201-203
 cálculos biliares, fármacos utilizados para disolver, 203
 restitución de enzimas digestivas, 203
 sistema digestivo bajo, agentes que actúan en, 203-206 (*ver también la entrada individual*)
 Sistema digestivo bajo, agentes que actúan en, 203-206 (*ver también* Enfermedad inflamatoria intestinal (EII))
 Sistema endocrino, fármacos que actúan en, 224-262
 corteza suprarrenal, 232-236

efectos de fármacos antieméticos en, 43
glándula tiroides, 236-238
Sistema gastrointestinal (GI), 9, 24E, 27
 anorexígenos, 198-199
 antiácidos, 193-194, 203P, 204E
 antieméticos, 191-193, 201t
Sistema homeostático del calcio, 253-256
 complementos de calcio, 256
 fármacos que afectan, 253-256
Sistema nervioso autónomo (SNA), 27, 28, 108
 acciones, 29
 neurotransmisores, 27-30
 sistema nervioso intestinal, 27
 sistema nervioso parasimpático (SNP), 27
 sistema nervioso simpático (SNS), 27
Sistema nervioso autónomo, fármacos que actúan en, 27-60 (*ver también* Antagonistas del adrenérgico; Agentes bloqueadores ganglionares; Antagonistas del receptor muscarínico; Fármacos parasimpaticomiméticos; Sistema nervioso periférico eferente; Relajantes del músculo esquelético; Fármacos simpaticomiméticos)
Sistema nervioso central (SNC), fármacos que actúan en, 39, 101-150, 333E, 345E
Sistema nervioso intestinal, 27
Sistema nervioso parasimpático (SNP), 27
Sistema nervioso periférico eferente, 27-32
 receptor del sistema nervioso, 30-32
 sistema nervioso autónomo (SNA), 27
 sistema nervioso somático, 27
Sistema nervioso simpático (SNS), 27
Sistema nervioso somático, 27-30
Sistema renal, fármacos que actúan en, 61-72 (*ver también* Diuréticos)
Sistema reproductor, actividad de fármacos en el, 232-241
Sistema respiratorio, 39
Sistema respiratorio, fármacos que actúan en, 212-223 (*ver también* Asma; Bronquitis crónica; Rinitis)
Sistemas de transporte mediados por proteínas, 8
Sitagliptina, 252
Sobredosis de fármacos antipsicóticos (neurolepticos), 109
Solifenacina, 38
Solución de electrolitos y polientilenglicol, 204
Solución salina hipertónica, 66
Somatostatina, 20P, 24E
Sorbitol, 351E
Sotalol, 51, 83
Subfamilia CYP3A, 13
Subsalicilato de bismuto (Pepto Bismol), 201, 205, 211E, 349E
Succímer, 327, 333E
Succinilcolina, 30, 41, 58E
Sucralfato, 201, 210E
Sufentanilo, 120, 133
Sulbactam, 266
Sulfadiazina, 274

Sulfasalazina, 205, 274
Sulfato de estrona, 233
Sulfato de magnesio, 348E
Sulfinpirazona, 163, 169, 347E
Sulfonamidas, 274, 278t
Sulfonilureas, 140, 163, 250, 262E
Sulindac, 164, 169
Sumatriptán, 155, 155t, 177E
Superóxido dismutasa, 322
Suprarrenal, corteza, 241-245 (*ver también* Corticoesteroides)
Suramin, 298E
Sustancia de anafilaxia de reacción lenta (SRS-A), 159

T

Tacrine, 35, 125, 346E
Tacrolimus (FK-506), 172, 338P, 348E
Tadalafil, 92, 99E
Talidomida, 173, 310, 319E, 350E
Tamoxifeno, 235, 312, 317P, 319E, 350E
Tamsulosina, 49, 58E
Tapentadol, 121
Taquiarritmias, tratamiento, 79-83
 Clase IA, 80-81
 Clase II, 82-83
 Clase III, 83-84
 Clase IV, 84
Taquicardia, 35
Taquicardia enmascarada, 51
Taquicardia supraventricular paroxística, 84
Taquifilaxia, 46
Tasa de filtración glomerular (TFG), 26E
Taxanos, 308
Tazarotene, 257
Tazobactam, 266
Tegaserod, 155
Telavancina, 269
Telbivudina, 292
Telitromicina, 273
Temazepam, 102, 103
Temozolomida, 319E
Tenecteplase, 189
Teniposido, 319E
Tenofovir (TDF), 290
Tensilon, prueba de, 35
Teofilina, 214-215, 221P, 223E, 339P, 349E
Terazosina, 48t, 49, 58E, 89
Terbutalina, 45, 47, 58E, 213, 214
Teriparatida, 253

Testosterona, 239
Tetracaína, 136, 150E
Tetraciclina, 271, 278t
 Δ -9 tetrahidrocanabinol, 143
Tetrahidrozolina, 47
Tiabendazol, 286
Tiacidas, 262E, 342P
Tiagabina, 337P, 347E
Tiazolidinedionas, 251, 262E
Ticlopidina, 188, 195E
Tigeciclina, 271, 272
Timolol, 48t, 51, 55P, 58E, 60E, 83, 89
Tinidazol, 284, 285
Tintura de opio, 349E
Tiofosforamida de trietilenos (ver Tiotepa)
Tioguanina, 319E
6-tioguanina, 246, 307
Tiomalato sódico de oro, 165
Tiopental, 10, 11, 133, 345E
Tioridazina, 106, 107, 109, 346E
Tiosulfato de sodio, 326
Tiotepa, 303, 318E
Tiotropio, 39, 216
Tipranavir, 291
Tiramina, 28
Tirofibán, 188
Tiroides, 245-247
 agonistas del receptor de hormonas tiroideas, 245-246
 fármacos antitiroideos, 246-247
Tirosina cinasa activada por el receptor, 1-2, 2
Tizandina, 42
Tobramicina, 271
Tocilizumab, 167t, 168, 177E
Tolazamida, 250
Tolbutamida, 163, 250
Tolcapona, 124
Tolerancia celular, 137
Tolerancia cruzada, 104, 107, 137, 139-140
Tolerancia, 104 (ver también entrada individual)
Tolmetina, 164
Tolnaftato, 281, 298E
Tolterodina, 38, 58E
Tolueno, 325
Tolvaptán, 231
Topiramato, 128
Topotecán, 309, 319E
Toremifeno, 235, 312
Torsemida, 64

Tos, 118, 118t, 219-220, 221P, 223E, 273, 310, 340P, 352E
 Toxicidad de salicilatos, 163, 347E
 Toxicidad diferida, 321
 Toxicología ambiental, 320
 Toxicología ocupacional, 320
 Toxicología, 320-352 (*ver también* Contaminantes del aire, intoxicación farmacológica; Intoxicación por metales pesados y su tratamiento)
 diclorodifeniltricloroetano (DDT), 325
 duración de la exposición para clasificar la respuesta tóxica, 321
 fumigantes, 326
 glifosato, 326
 herbicidas, 325-326
 insecticidas, 325-326
 insecticidas botánicos, 325-326
 insecticidas de tipo carbamato, 325
 insecticidas organofosforados, 325
 principios y terminología, 320-322
 relación de dosis-respuesta, 320
 solventes, 324-325 (*ver también entrada individual*)
 toxicología ambiental, 320
 toxicología ocupacional, 320
 vía de exposición, 321
 Toxina botulínica, 28, 43, 53P, 57E
 Toxoplasmosis, 296P, 298E
 Tramadol, 121
 Trandolapril, 89
 Tranicipromina, 111, 114, 149E
 Transferasa de enolpiruvato, 270
 Transferasa de glucuronilo, 14, 334P, 343E
 Transportadores de ácidos orgánicos (TAO), 15
 Transportadores de bases orgánicas (TBA), 15
 Transportadores de serotonina y norepinefrina, 109, 112
 Transporte activo, 8
 Trastorno afectivo bipolar, 111
 Trastorno de ansiedad generalizado (Tg), 103, 105, 111, 155, 336P, 345E
 Trastorno de ansiedad situacional, 103, 111
 Trastorno de estrés postraumático (TEPT), 111
 Trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), 14, 47, 58E, 337P, 346E
 Trastorno depresivo mayor, 111
 Trastorno disfórico premenstrual, 111
 Trastorno fetal de espectro del alcohol, 138, 150E
 Trastornos de ansiedad, 111
 benzodiacepinas, 103
 Trastornos de dolor crónico, 111
 Trastornos de la hemostasia, fármacos usados para, 184-190 (*ver también* Anticoagulantes)
 Trastornos de pánico (TP), 103, 111
 Trastornos de sistema digestivo alto, agentes usados para, 199-202 (*ver también* Antiácidos)
 Trastornos de vías urinarias, 35, 38, 270

Trastuzumab, 311, 318E, 319E, 341P, 350E
 Tratamiento antiplaquetario profiláctico, 195E
 Tratamiento de enfermedades infecciosas, 263-298, 334E (*ver también* Antibacterianos; Antimicóticos; Antiparasitarios; Antivíricos)
 agente antibacteriano apropiado, 263
 antibacterianos, 264-277
 determinantes bacterianas, 263
 determinantes del hospedador, 263
 Tratamiento de restitución, 244
 Tratamiento del trastorno bipolar, litio y anticonvulsivos para, 114-115
 efectos adversos, 115
 interacciones farmacológicas, 115
 mecanismo de acción, 114-115
 propiedades farmacológicas, 115
 toxicidad, 115
 usos terapéuticos, 115
 Tratamiento electroconvulsivo, 41
 Tratamiento retroviral muy activo, 288
 Trazodona, 109, 114, 155, 345E
 Traztuzamab, 351E
 Tremátodos (duelas) infestación por, agentes eficaces contra, 286
 Tretinoina, 257, 350E
 Triamtereno, 65
 Triazolam, 101, 103
 Trientina, 351E
 Trietilenfosforamida (TEPA), 303
 Triflupromacina, 106
 Trifosfato de adenosina (ATP), 1
 Trifosfato de inositol (IP₃), 31
 Trihexifenidilo, 39, 124
 Trimetafán, 30, 39
 Trimetoprima, 274, 278t, 294P
 Trimetoprima/sulfametoxazol, 297E
 Triptanos, 155
 Triptorrelina, 227, 312
 Troglitazona, 14
 Trombocitopenia, 277
 Trombolíticos, 189-190, 195E
 Tromboxano A₂ (TXA₂), 159
 Trometamina carboprost, 160, 177E
 Tropicamida, 37, 38
 Trospio, 38
 Tuberculosis (TB), 297E
 Tuberculosis pulmonar, 339P
 Tubocurarina, 30, 40, 58E
 Tumor de Wilms, 319E
 Tumores carcinoides secretores de serotonina, 155

Tumores del estroma gastrointestinal, 351E

Tumores del estroma GI (TEGI), 319E

U

Úlceras pépticas, 199

Úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*, 201, 210E, 272, 339P, 348E

Unión de proteínas plasmáticas, 11

Unithol, 327, 329

Urato sódico, 163

Urea, 66

Urocinasa, 190

Ursodiol, 203

 usos de agonistas de receptores adrenérgicos, 46

 usos terapéuticos, 103

Ustekinumab, 173

V

Valaciclovir, 287, 298E

Valdecoxib, 347E

Valganciclovir, 287

Valrubio, 308-309

Valsartán, 76, 90, 99E

Vancomicina, 20P, 24E, 269, 278t, 297E, 340P, 349E, 350E

Vareniclina, 34, 142

Vasoconstricción arteriolar, 83

Vasoconstricción cerebral, 157

Vasodilación, 32

Vasodilatadores, 79, 88t, 91

Vasodilatadores especializados, 92

Vasopresina, 230-231, 335P, 344E

Vecuronio, 40

Venlafaxina, 109, 112, 149E

Verapamilo, 80, 86, 90, 100E

Vesicare

 vía de la lipooxigenasa, 159

Vías de administración (*ver* Vías de administración de fármacos)

Vidarabina, 298E

Vinblastina, 308, 319E

Vinorelbina, 308, 319E

VIPomas, 211E

Vitamina B₁₂, anemia por deficiencia de (megaloblástica), 181-183

Vitamina D y sus metabolitos, 254

Vitamina K₁ (fitonadiona), 186

Volumen de distribución (Vd), 10, 18

Voriconazol, 280-281

W

Warfarina, 139, 150E, 186, 342P, 351E

X

Xileno, 325

Xilometazolina, 45, 47

Y

Yodo, 247

radioactivo ^{131}I , 247

Yodo radiactivo, ^{131}I , 247

Yodoquinol, 284

Z

Zafirlukast, 216, 223E

Zalcitabina (ddC) (Hivid), 289

Zaleplón, 104

Zanamivir, 288

Zidovudina (AZT), 288, 298E

Zileutón, 217, 221P, 223E

Ziprasidona, 109, 346E

Zolmitriptán, 155

Zolpidem, 104, 345E

Zonisamida, 129